

***ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет имени Н.П.
Огарева»***

Н.В. Куркина, Л.В. Чегодаева

**ЗАБОЛЕВАНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ
(ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА,
ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ)**

Учебное пособие

для студентов 5-6 курсов медицинских вузов

**Саранск
2021г.**

УДК 616.15 (075.8)
ББК Р41

Рецензенты:

Кафедра поликлинической терапии и функциональной диагностики с курсом эндокринологии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева» (рецензент – д.м.н., профессор А.В. Зорькина);

Главный внештатный гематолог Министерства Здравоохранения Республики Мордовия, зам. главного врача по лечебной работе ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №4» С.М. Осюнихина

Куркина Н.В., Чегодаева Л.В.

Заболевания системы крови (дифференциальная диагностика, принципы лечения): учебное пособие. / Н.В. Куркина, Л.В. Чегодаева.– Саранск, 2021.- 120с.

Учебное пособие составлено в соответствии с рабочей программой по внутренним болезням. В нём представлены вопросы дифференциальной диагностики анемий, геморрагических диатезов и опухолевых заболеваний системы крови, представлены современные критерии постановки диагноза представленных заболеваний. Приведены основные принципы лечения заболеваний системы крови. Представлены ситуационные задачи и тестовые задания.

Учебное пособие предназначено для студентов 5-6 курсов медицинских вузов по специальности 060101 «Лечебное дело», может быть использовано для подготовки врачей-интернов, клинических ординаторов.

©Н.В. Куркина, 2021
©Л.В. Чегодаева, 2021

©ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», 2021

Содержание

Список сокращений	4
Введение	5
1. Анатомо-физиологические особенности крови	6
1.1 Кроветворение	6
1.2 Физиология системы гемостаза	10
2. Дифференциальная диагностика анемий, принципы лечения	13
2.1 Железодефицитные анемии	13
2.2 Мегалобластные анемии	25
2.3 Апластическая анемия	31
2.4 Аутоиммунные гемолитические анемии	33
Тестовые задания	42
Ситуационные задачи	44
3. Дифференциальная диагностика лейкозов, принципы лечения	47
3.1 Острые лейкозы	47
3.2 Хронические миелопролиферативные лейкозы	55
3.3 Хронические лимфопролиферативные лейкозы	66
Тестовые задания	75
Ситуационные задачи	78
4. Дифференциальная диагностика и принципы лечения геморрагических заболеваний	82
4.1 Геморрагические диатезы, обусловленные патологией тромбоцитарного звена	82
4.2 Врожденные и приобретенные коагулопатии	89
4.3 Врожденные и приобретенные вазопатии	96
Тестовые задания	100
Ситуационные задачи	102
Приложения	104
Список литературы	118

Список сокращений

АА – апластическая анемия
АД – артериальное давление
АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия
АТ – антитела
АХЗ – анемия хронических заболеваний
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВСК – время свертывания крови
ГД – геморрагические диатезы
ГФР – гемопоезические факторы роста
ГКС - глюкокортикостероиды
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЖДА – железодефицитная анемия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИЛ – интерлейкин
ИП – истинная полицитемия
ИТП – первичная иммунная тромбоцитопения
КОЕ – колониеобразующая единица
ЛДЖ – латентный дефицит железа
МДС – миелодиспластический синдром
ММ – множественная миелома
МНО – международное нормализованное отношение
МПЗ – миелопролиферативные заболевания
НЖСС – ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки
НТ – насыщение трансферрина
ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки
ОЛ – острый лейкоз
ПДФн/ПДФг – продукты деструкции фибрина/фибриногена
ПТИ – протромбиновый индекс
ПХТ – полихимиотерапия
СКК – стволовая кроветворная клетка
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ТВ – тромбиновое время
ТГСК – трансплантация гемопоезических стволовых клеток
ФНО – фактор некроза опухолей
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХБП – хроническая болезнь почек
ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз
ХМЛ - хронический миелолейкоз
ЦБ – цитостатическая болезнь
ЦП – цветовой показатель
ЭКГ – электрокардиография
ЭПО - эритропоэтины
ЭФГДС - эзофагогастродуоденоскопия

Введение

Система крови многокомпонентна и многофункциональна. Она включает органы кроветворения и клетки периферической крови, объединенные нейрогуморальной регуляцией динамичных процессов кровообразования и кроверазрушения.

Нарушения в системе крови могут развиваться под влиянием разнообразных причин, действующих как непосредственно на костный мозг, так и опосредованно – в результате патологических процессов, затрагивающих другие системы. Именно поэтому кровь называют зеркалом жизни организма, анализ крови служит первым шагом в диагностике многих заболеваний, позволяет судить о тяжести процесса и степени выраженности компенсаторно - приспособительных реакций.

В учебном пособии рассмотрены современные критерии диагностики анемий различного генеза, опухолевых заболеваний системы крови, а также геморрагических состояний наследственного и приобретенного характера. Приведены основные алгоритмы дифференциальной диагностики данных заболеваний и вторичных патологических состояний, характеризующихся изменениями в гемограмме. Представлены принципы современной терапии и профилактики.

Данное руководство составлено в соответствии с государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования по специальности «Лечебное дело» и программой по внутренним болезням для студентов высших медицинских учебных заведений. Предназначено для студентов 5-6 курсов специальности 060101 «Лечебное дело», может быть использовано в подготовке врачей-интернов и клинических ординаторов.

1. Анатомо-физиологические особенности крови

Кровь - это разновидность соединительной ткани, состоящая из жидкого межклеточного вещества сложного состава - плазмы и взвешенных в ней клеток - форменных элементов крови: эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов.

Общее количество крови в организме взрослого человека составляет в среднем 6–8% от массы тела, что соответствует 4,5-6 литрам крови у мужчин, а у женщин – от 4 до 5л. Плазма составляет 55% объема крови, а форменные элементы - 45%. Каждый день это количество крови проходит через сердце более 1000 раз.

Кровь обеспечивает жизнедеятельность организма и выполняет следующие важные функции:

1. транспортная функция крови

- дыхательная - поставляет клеткам из органов дыхания кислород и выносит от них углекислый газ;
- питательная - разносит по организму питательные вещества, которые в процессе пищеварения из кишечника поступают в кровеносные сосуды;
- выделительная - удаляет из органов продукты распада, образующиеся в клетках в результате их жизнедеятельности;
- регуляторная - переносит гормоны, регулирующие обмен веществ и работу разных органов, осуществляет гуморальную связь между органами;
- защитная - проникшие в кровь микроорганизмы поглощаются и обезвреживаются лейкоцитами, а ядовитые продукты жизнедеятельности микроорганизмов нейтрализуются при участии специальных белков крови - антител.

2. контроль гомеостаза в организме

1.1 Кроветворение

Все клетки, циркулирующие в периферической крови взрослого человека, имеют костномозговое происхождение и вовлечены в сложный процесс, называемый *гемопоезом*.

Кроветворение (гемопоез) – многоэтапный процесс формирования различных типов клеток крови в специализированных органах кроветворения. В костном мозге осуществляется миелопоэз – образование эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов и тромбоцитов, в органах лимфоидной системы происходит лимфопоэз и созревают Т- и В-лимфоциты.

Гемопоез является непрерывным процессом, и в течение жизни человека клетки периферической крови постоянно обновляются. Кроветворные ткани обладают высокой митотической активностью, т. к. в результате старения и разрушения ежедневно теряется и восполняется костным мозгом около 100

млрд. клеток крови. В среднем за жизнь человека вырабатывается около 5400 кг гранулоцитов, 460 кг эритроцитов, 275 кг лимфоцитов и 40 кг тромбоцитов.

В 1973 году Воробьев А.И. и Чертков И.Л. предложили современную схему кроветворения - иерархическая модель гемопоэза (приложение, рис. 1), согласно которой все клетки крови происходят из одного источника — стволовой клетки. Эта схема была доработана в 1985г. Линии дифференцировки включают 6 классов клеток.

1 класс — полипотентная стволовая кроветворная клетка (СКК), которая обладает способностью к воспроизведению и дифференцировке в более зрелые клетки. Под влиянием микроокружения и гемопоэтических факторов СКК проходит несколько этапов дифференцировки, специфичных для каждого ростка кроветворения. Постепенно пролиферативная активность клеток снижается, и они приобретают характерные морфологические и функциональные свойства зрелых клеток.

Стволовые клетки встречаются с частотой $1:10^6$ – 10^7 ядродержащих клеток костного мозга и составляют около 0,01 % от всех гемопоэтических клеток. Большая часть стволовых кроветворных клеток находится в состоянии покоя. По морфологическим свойствам покоящиеся клетки похожи на малые лимфоциты, в фазе деления СКК подобны примитивным бластным клеткам. Размножение и постоянная рециркуляция СКК с током крови обеспечивают необходимую интенсивность кроветворения.

2 класс — полипотентные предшественники, которые, в отличие от СКК, могут развиваться не во всех, а лишь в нескольких (2–5) направлениях. В этот класс входит общая клетка - предшественник миелопоэза, из которой впоследствии образуются гранулоциты, эритроциты, моноциты (макрофаги) и тромбоциты, а также клетка-предшественник лимфопоэза. Этот класс включает также общие клетки-предшественники для нескольких типов клеток миелоидного ряда: КОЕ-ГМ — предшественника гранулоцитов и макрофагов, КОЕ-ГЭ — предшественника гранулоцитов и эритроцитов, КОЕ-Г — предшественника гранулоцитов и др. Сокращенные названия клеток характеризуют их способность образовывать колонии (КОЕ — колониеобразующая единица), состоящие из разных клеток.

3 класс — монопотентные (унипотентные) клетки, которые могут развиваться только в одном направлении. Это предшественники определенных видов клеток крови (Пре-Т — предшественники Т-лимфоцитов и Пре-В — предшественники В-лимфоцитов, КОЕ-Б — предшественники базофилов, КОЕ-Эоз — предшественники эозинофилов, КОЕ-М — предшественники моноцитов, КОЕ-Э — предшественники эритроцитов, КОЕ-МГЦ — предшественники тромбоцитов). Клетки второго и третьего классов составляют около 1 % от всех клеток гемопоэза. Как и стволовые клетки, они морфологически не различимы, но отличаются маркерами дифференцировки.

4 класс — бластные (незрелые) клетки всех кроветворных ростков. При обычных методах окраски клеток морфологические проявления дифференцировки на этом этапе выражены слабо. Для более детальной

характеристики используют цитохимические методы и иммунофенотипирование.

5 класс – пролиферирующие и созревающие клетки всех ростков кроветворения, составляющие 2–10 % клеток. Количество стадий созревания, охарактеризованных морфологически, варьирует у разных кроветворных ростков; больше всего их у гранулоцитов и эритроцитов.

6 класс – самый многочисленный класс (90 % клеток) состоит из зрелых клеток, которые поступают в периферическую кровь. Эритроциты, гранулоциты и тромбоциты, вышедшие из костного мозга в периферическую кровь, имеют определенный срок функционирования. Созревшие эритроциты циркулируют в крови в течение 100–120 дней. Жизнеспособность лейкоцитов может колебаться от нескольких часов (нейтрофилы) до 100–200 и более суток (лимфоциты). Продолжительность жизни тромбоцитов составляет от 5 до 11 дней.

Постепенно клетки стареют, изменяется состав ферментов и структура клеточных мембран, снижается выработка энергии, что приводит к их разрушению. Моноциты недолго циркулируют в периферической крови – они переносятся током крови к органам и тканям и превращаются в макрофаги, образуя систему мононуклеарных фагоцитов. Часть лимфоцитов, в отличие от других зрелых форменных элементов, при стимуляции антигенами или митогенами способна к пролиферации (реакция бласттрансформации) и образованию клонов клеток с новыми свойствами.

Гемопоз во взрослом организме

С момента рождения и на протяжении всей жизни основным органом кроветворения является красный костный мозг, в котором из полипотентных СКК образуются эритроциты, гранулоциты, моноциты, тромбоциты и ранние предшественники лимфоидных клеток. Последующая дифференцировка В-лимфоцитов происходит в селезенке, лимфатических узлах и лимфоидной ткани кишечника, а Т-лимфоцитов – в тимусе.

В костном мозге кроветворные клетки находятся в замкнутых нишах, образованных элементами костной ткани, стромы и внеклеточного матрикса, формирующих микроокружение. Микроокружение влияет на размещение гемопозитических клеток в определенных зонах, созревание клеток-предшественников и поступление зрелых клеток в кровоток. Важная роль в этом процессе принадлежит молекулам клеточной адгезии и растворимым гемопозитическим факторам, продуцируемым клетками стромы.

Зоны кроветворения в костном мозге не имеют непосредственного контакта с кровью. Созревшие в нишах клетки перемещаются в венозные синусы через миграционные поры эндотелия, выстилающего стенку синуса, и попадают в кровеносное русло. Поскольку размер пор невелик, преодолеть этот барьер могут только зрелые полноценные клетки с эластичной мембраной.

Различные патологические процессы (лейкозы, метастазы опухолей в костный мозг, тяжелые инфекции и др.) сопровождаются повреждением стенки костномозговых синусов, и в периферическую кровь могут попадать незрелые клетки. При нарушении процессов кроветворения, характерных для опухолей

кроветворной системы, появляются экстрамедуллярные (внекостномозговые) очаги кроветворения, в первую очередь в местах эмбрионального гемопоэза – печени, селезенке, лимфатических узлах.

В клинической практике состояние кроветворения в костном мозге оценивается с помощью цитологического (в пунктате костного мозга) и гистологического (трепанобиопсия) исследований. В нормальном костном мозге стволовые и низкодифференцированные бластные клетки содержатся в небольшом количестве. Важное диагностическое значение имеет соотношение молодых и более зрелых форм, которых в норме в костном мозге всегда больше, а также сопоставление миелограммы и картины периферической крови.

Регуляция гемопоэза

Регуляция кроветворения осуществляется сложной системой, в состав которой входят цитокины – гемопоэтические факторы роста (ГФР) и микроокружение кроветворных клеток. Это необходимо для поддержания динамического равновесия между процессами кровообразования и кроверазрушения, действующими по принципу обратной связи.

Элементы микроокружения кроветворных клеток образуют трехмерный структурный матрикс, где стволовые клетки и их потомки пролиферируют и дифференцируются до поступления в кровоток. Клетки стромы (фибробласты, эндотелиальные клетки, макрофаги, остеобласты, адипоциты и др.) вырабатывают растворимые гемопоэтические факторы роста и экспрессируют молекулы адгезии. Такими свойствами обладает и основной маркер стволовых клеток – CD34. Всего на поверхности СКК и клеток-предшественников обнаружено более 20 рецепторов к молекулам клеточной адгезии.

Цитокины необходимы для пролиферации, дифференцировки и функционирования всех гемопоэтических клеток. Они осуществляют взаимосвязь между кроветворной, иммунной, эндокринной и нервной системами. К цитокинам относят колониестимулирующие факторы роста (КСФ), интерлейкины (ИЛ), хемокины, интерфероны (ИФ), трансформирующие факторы роста (ТФР), фактор некроза опухолей (ФНО).

Наиболее изучена функция колониестимулирующих факторов и интерлейкинов. Цитокины могут вырабатываться стромальными клетками костного мозга, активированными макрофагами, лимфоцитами, гранулоцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками и оказывают регуляторное воздействие на стволовые клетки.

Основную роль в регуляции эритропоэза играет эритропоэтин (ЭП), к которому высокочувствительна КОЕ-Э. Кроме того, ЭП стимулирует синтез гемоглобина в эритроблестах и деление созревающих эритроцитов. Вырабатывается ЭП в основном в почках, а также в печени. При гипоксии под влиянием кислородчувствительных факторов транскрипции продукция эритропоэтина в почках увеличивается. Гиперпродукция эритропоэтина может возникать и при некоторых опухолях почек и печени, что приводит к увеличению количества эритроцитов в периферической крови.

Гранулоцито- и монопоэз. Дифференцировка полипотентных предшественников происходит под действием ГМ-КСФ и ИЛ-3. При воспалении под влиянием ИЛ-1 и ФНО- α продукция этих цитокинов значительно усиливается, а соответственно повышается количество нейтрофилов и моноцитов в периферической крови.

Мегакариоцитопоэз. Развитие предшественников мегакариоцитов индуцируется ГМ-КСФ, ИЛ-3, ИЛ-6. Тромбопоэтин (продуцируется в печени) стимулирует конечные стадии созревания мегакариоцитов и «отшнуровывание» тромбоцитов, в этом процессе участвует ИЛ-11. При снижении количества тромбоцитов выработка тромбопоэтина усиливается.

Лимфопоэз. В регуляции лимфопоэза выделяют две стадии: антигеннезависимую и антигензависимую. На первой стадии происходит дифференцировка предшественников Т- и В-лимфоцитов из стволовых клеток. Для Т-клеток она обеспечивается в тимусе факторами Т-дифференцировки – ИЛ-2, ИЛ-7, для В-клеток – в костном мозге с участием ИЛ-2, 4, 6, 7. Антигензависимая регуляция происходит при взаимодействии рецепторов лимфоцитов с антигеном, пролиферацией клеток, участвующих в иммунном ответе. Образование плазматических клеток, синтезирующих специфические иммуноглобулины, осуществляется совместно макрофагом и Т-хелперами под влиянием ИЛ-4, 5, 6. Пролиферацию плазматических клеток и секрецию антител стимулируют ИЛ-6 и ГМ-КСФ.

1.2 Физиология системы гемостаза

Гемостаз – это одна из важнейших систем, обеспечивающих жидкое состояние циркулирующей крови и остановку кровотечения при повреждении сосудов. В системе гемостаза выделяют 3 звена.

Первое звено – это собственно свертывающая система (коагуляции). Она представлена прокоагулянтами – плазменными, тромбоцитарными, эритроцитарными, лейкоцитарными и тканевыми факторами, обеспечивающими в норме возможность свертывания крови с образованием тромбов только в месте повреждения сосудов, восстанавливающих их целостность и останавливающих тем самым кровотечение.

Второе звено – противосвертывающая (антикоагулянтная) система. В норме эта система препятствует избыточному образованию фибриновых сгустков и тромбов.

Третье звено – фибринолитическая (плазминовая) система. Она лизирует уже образовавшиеся сгустки фибрина и тромбы и обеспечивает тем самым проходимость сосудов (реканализация), возможность восстановления непрерывности их эндотелиальной выстилки, заживления места повреждения и восстановление кровотока (реваскуляризация).

Механизмы функционирования свертывающей системы

Образование тромба при травме сосуда в условиях адекватной реакции здорового организма осуществляется двумя видами гемостаза: сосудисто-тромбоцитарного (первичного), а также плазменно-коагуляционного (вторичного).

Остановка кровотечения начинается с сосудисто-тромбоцитарных реакций. Сначала развивается вазоспазм, что обеспечивает уменьшение притока крови в зоне повреждения и создание условий для активации тромбоцитов. Затем происходит адгезия (прилипание) тромбоцитов к коллагеновым волокнам сосудистой стенки. В адгезии основную роль играет плазменный фактор Виллебранда, который выполняет роль моста между рецептором на тромбоцитарной мембране GP 1b и субэндотелиальными компонентами. После этого под влиянием АДФ, которая выделяется из поврежденного сосуда, тромбоциты прилипают к уже фиксированным на раневой поверхности тромбоцитам и друг к другу (агрегация). В дальнейшем, агрегаты уплотняются и формируется первичный тромбоцитарный тромб, который и обеспечивает гемостаз в сосудах микроциркуляции (приложение, рис.2).

Коагуляционный гемостаз является основным при повреждении крупных сосудов и обеспечивает образование кровяных сгустков, закрывающих место повреждения артерий и вен. Выделяют два пути активации коагуляционного гемостаза: внутренний и внешний.

Внутренний механизм активации происходит при повреждении сосудов вследствие контакта фактора XII крови с базальной мембраной эндотелия. XIIa-фактор последовательно активирует XI и IX факторы. Последние два активируют фактор X, при этом действие фактора IX на фактор X усиливается в несколько тысяч раз фактором VIII. В итоге формируется протромбиназа ($Xa + ф. III + ф. V + Ca^{++}$). Факторы протромбинового комплекса являются витамин – К –зависимыми. Их синтез происходит в гепатоцитах, вследствие этого печеночно-клеточная недостаточность сопровождается развитием геморрагического синдрома.

Активация коагуляционного гемостаза по внешнему пути происходит при повреждении тканей и поступлении в плазму тканевого тромбопластина (фактора III), превращающего фактор VII в VIIa, который активирует фактор X. Дальнейший путь образования фибрина является общим для внешнего и внутреннего пути активации.

Условно процесс активации факторов свертывания крови можно подразделить на три стадии:

- 1 – образование протромбиназы (протеазного комплекса из активированных форм факторов X, V, ионов кальция на поверхности фосфолипидов);

- 2 – образование тромбина из протромбина под действием протромбиназы;

- 3 – образование фибрина из фибриногена под действием тромбина (приложение, рис. 3).

На конечной стадии процесса свертывания крови растворимый фибрин стабилизируется под действием фермента – фибринстабилизирующего фактора (фактор XIII), благодаря чему фибрин становится нерастворимым. Образовавшийся сгусток крови в дальнейшем подвергается ретракции и

фибринолизу, что ведет к уплотнению сгустка и сближению краев сосудистой раны, заживлению и реканализации сосуда.

Механизмы функционирования противосвертывающей (антикоагулянтной) системы крови

Компоненты противосвертывающей системы подразделяются на клеточные и гуморальные. К клеточным компонентам относятся макрофаги печени, которые специфически удаляют активированные факторы свертывания и фибрин, не влияя на их предшественники. Гуморальные компоненты представлены физиологическими антикоагулянтами, которые инактивируют или ингибируют активные формы факторов свертывания крови. Среди них наиболее значимыми для клинической практики являются антитромбин III, протеин С и протеин S.

Факторы антикоагулянтной системы подразделяют на первичные и вторичные. Первичные – это факторы, постоянно синтезирующиеся в организме для осуществления физиологической антикоагулянтной функции. Вторичные – это антикоагулянты, образующиеся в организме в процессе свертывания крови и фибринолиза.

Ведущую роль среди первичных антикоагулянтов играет антитромбин III. Антитромбин III в комплексе с гепарином инактивирует тромбин и все его предшественники. Есть и другие первичные антикоагулянты (протеины С и S, L₂-макроглобулин, L₁-антитрипсин, антитромбопластин и др.), но они обладают намного меньшим эффектом, чем антитромбин III.

Важнейшими среди вторичных антикоагулянтов являются:

- сформировавшийся фибрин, который инактивирует тромбин (IIa) и фактор Стюарта-Прауэра (Ха);
- продукты паракоагуляции – промежуточные и побочные продукты превращения фибриногена в фибрин под воздействием тромбина;
- продукты деградации фибрина и фибриногена, возникающие при воздействии пламина на фибрин и фибриноген и оказывающие противосвертывающее действие.

Таким образом, свертывание крови самоограничивается не только повышением активности первичных антикоагулянтов, но и увеличением содержания в крови вторичных антикоагулянтов.

Механизмы функционирования фибринолитической (плазминовой) системы крови

Фибринолитическая система направлена на растворение фибринового сгустка. Фибринолиз является конечным звеном гемостаза, восстанавливающим нормальное анатомо-функциональное состояние поврежденных и тромбированных сосудов. Его активация приводит к тому, что кровеносный сосуд реканализируется. Активным ферментом фибринолиза является плазмин, который образуется из своего предшественника плазминогена в результате ряда последовательных реакций (приложение, рис.4). Переход плазминогена в активный плазмин происходит под влиянием: – тканевого активатора, выделяющегося из эндотелия капилляров почек, печени, легких;

- активированного фактора свертывания XIIa;
- урокиназы почек;
- лизосомальных ферментов поврежденной ткани;
- стрептокиназы бактерий.

При действии плазмина на фибрин и фибриноген образуются продукты деградации фибрина (ПДФн) или фибриногена (ПДФг) соответственно. Обнаружение повышенного уровня ПДФн и ПДФг всегда свидетельствует об активации фибринолиза.

2. Дифференциальная диагностика анемий, принципы лечения

2.1 Железодефицитные анемии

Анемия - патологическое состояние, характеризующееся снижением содержания гемоглобина и/или уменьшением количества эритроцитов в единице объема крови. Анемией считается снижение уровня гемоглобина ниже 120 г/л и количества эритроцитов менее $3,5 \times 10^{12}$ /л у женщин; а для мужчин соответственно ниже 130 г/л и $4,0 \times 10^{12}$ /л.

Нарушается выполнение эритроцитами их основной функции - переноса кислорода к органам и тканям. Обычно для уменьшения этих нарушений включаются компенсаторно-приспособительные механизмы: увеличение скорости кровотока (за счет увеличения числа сердечных сокращений), повышение утилизации кислорода тканями и т.д.

Железодефицитная анемия (ЖДА) – это распространенное патологическое состояние, характеризующееся снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и органах-депо, при котором нарушается синтез гемоглобина, а также белков, содержащих железо (миоглобин, железосодержащие тканевые ферменты), в результате чего у больных развивается гипохромная анемия и трофические нарушения тканей.

Из всех анемий ЖДА является самой распространенной и составляет до 70-80% всех диагностируемых анемий у взрослых и 90% от всех анемий в детском возрасте. В России железодефицитная анемия выявляется у 10% женщин детородного возраста, у 30% - наблюдается скрытый дефицит железа, а в некоторых регионах нашей страны (Север, Северный Кавказ, Восточная Сибирь) – у 50-60% населения.

К группам риска в отношении развития ЖДА относятся новорожденные, подростки, женщины детородного возраста, женщины в период беременности и лактации, пациенты старших возрастных групп. Высокий риск анемии возникает при низком социально-экономическом положении семьи, донорстве, у детей – при низком весе ребенка при рождении (менее 2500г), его вскармливании только коровьим молоком в течение первого года жизни.

При своевременном распознавании ЖДА и скрытого дефицита железа, выявления причин развития этих состояний возможно назначение адекватной терапии, приводящей в большинстве случаев к излечению больных.

Этиология и патогенез железодефицитных анемий

Основной причиной развития железодефицитной анемии является несоответствие между потребностью организма в железе и его поступлением. К этому могут приводить:

- 1.хронические кровопотери;
- 2.нарушения всасывания железа в кишечнике;
- 3.повышенная потребность в железе;
- 4.нарушения транспорта железа;
- 5.алиментарная недостаточность;
- 6.врожденный дефицит железа.

1. Хронические кровопотери занимают основное место среди причин ЖДА. Эти кровопотери характеризуются, как правило, небольшим объемом теряемой крови, постоянством и длительностью, что приводит со временем к истощению запасов железа с последующим развитием ЖДА.

Маточные кровопотери являются основной причиной ЖДА у женщин детородного возраста и могут наблюдаться при меноррагиях различного генеза (тромбоцитопатии и др.); дисфункциональных маточных кровотечениях; миоме матки; эндометриозе; злокачественных опухолях матки; наличии внутриматочных контрацептивов; задержке плаценты после родов; гиперполименорреей. Поэтому врач при выявлении причин анемии у женщин детородного возраста должен тщательно собирать акушерско-гинекологический анамнез.

Наиболее частой причиной ЖДА у мужчин и женщин в период менопаузы являются кровопотери из желудка и кишечника. Кровопотери могут возникать при различных заболеваниях со стороны желудочно-кишечного тракта (эрозивный эзофагит, язвы желудка и 12-п.к., полипы и опухоли желудка и кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, кровоточащий геморрой, трещина прямой кишки и др.). Поэтому для установления источника кровопотери необходимо тщательное исследование желудочно-кишечного тракта с использованием эндоскопических (ФГДС, колоноскопия, ректороманоскопия), ультразвуковых, рентгенологических, радиоизотопных методов (при необходимости).

Дефицит железа может развиваться также при заболеваниях почек, осложненных микро- и макрогематурией (хронический гематурический нефрит и пиелонефрит, мочекаменная болезнь, поликистоз почек, полипы и рак мочевого пузыря, туберкулез почек); при заболеваниях органов дыхания с кровохарканьем или кровотечениями (рак легкого, туберкулез, бронхоэктатическая болезнь, легочный гемосидероз); при заболеваниях печени и портального тракта (цирроз печени и внепеченочная портальная гипертензия, осложненные кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода, кардиального отдела желудка, геморроидальных узлов); при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь с частыми носовыми кровотечениями, расслаивающая аневризма аорты).

2.Нарушения всасывания железа

Всасывание железа происходит в 12-перстной и проксимальных отделах тощей кишки и все патологические процессы в этих отделах кишечника могут приводить к развитию дефицита железа. Основными из них являются: энтериты с развитием синдрома недостаточности всасывания; резекция тонкой кишки по поводу непроходимости, опухоли и др.; резекция желудка по методу Бильрот II; хронический панкреатит с нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы и др.

3.Повышенная потребность или повышенный расход железа имеет место при беременности (особенно при повторных и частых беременностях, многоплодии), лактации, в период интенсивного роста у подростков, чаще девушек и в период выздоровления при лечении витамином В₁₂, что связано с интенсификацией нормобластического кроветворения и использованием для этих целей больших доз железа. Повышенная потребность в железе наблюдается также при занятиях спортом, т.к. увеличивается мышечная масса, усилено потоотделение во время тренировок, снижается всасывание железа в кишечнике при длительных физических перегрузках.

4.Нарушения транспорта железа

ЖДА может иметь место при снижении уровня трансферрина в крови. Подобные ситуации могут возникать при гипопроотеинемии различного генеза (нефротический синдром; нарушение белково-синтетической функции печени при циррозах, тяжело протекающих хронических гепатитах; алиментарная недостаточность). Выраженное снижение уровня трансферрина может иметь генетический характер.

5.Алиментарная недостаточность развивается вследствие недостаточного поступления железа с пищей. Развивается чаще у детей при преобладании в пище молока и углеводов, у вегетарианцев, у лиц с низким социально-экономическим уровнем жизни (и, следовательно, нерациональным и недостаточным питанием), у больных неврогенной и психической анорексией. Растительная пища по содержанию железа в 4-6 раз беднее, чем продукты животного происхождения, и всасывается оно в 3-5 раз хуже, чем из мяса. Мало содержит железа и молоко (2-4 мг/л – женское, 1-2 мг/л – коровье).

6.Врожденный дефицит железа наблюдается у детей, рожденных от матерей, у которых отмечалась анемия во время беременности, при многократных родах (более трех с интервалом менее двух лет), многоплодной беременности, у недоношенных детей.

Патогенез железодефицитной анемии связан с физиологической ролью железа в организме и его участием в процессах тканевого дыхания. Железо входит в состав гема - соединения, способного обратимо связывать кислород. Гем представляет собой часть молекулы гемоглобина и миоглобина. Он связывает кислород, что в частности необходимо для сократительных процессов в мышцах. Кроме того, гем является составной частью тканевых окислительных ферментов - цитохромов, каталазы и пероксидазы. В депонировании железа в организме основное значение имеет ферритин и гемосидерин. Организм только в незначительной степени может регулировать поступление железа из пищи и не контролирует его расходование. При

отрицательном балансе обмена железа вначале расходуется железо из депо (латентный дефицит железа), затем возникает тканевый дефицит железа, проявляющийся нарушением ферментативной активности и дыхательной функции в тканях, и только позже развивается железодефицитная анемия.

Клинические проявления ЖДА

Клинические проявления ЖДА обусловлены наличием анемического и сидеропенического синдромов.

Анемический синдром связан со снижением количества гемоглобина и эритроцитов, с гемодилюцией и гипоксией тканей. Данный синдром включает общие для всех анемий проявления: слабость, утомляемость, снижение работоспособности, отмечаются раздражительность, снижение памяти и внимания, нарушения ритма сна, головная боль, головокружение, мелькание «мушек» перед глазами, возможны обморочные состояния в душных помещениях.

При осмотре больных обнаруживается бледность кожных покровов и слизистых оболочек. Бледность может быть с зеленоватым оттенком, отсюда происходит старинное название ЖДА – «хлороз», введенное в медицинский обиход Варендалем в 17 веке. Характерно отсутствие румянца в области щек. Нередко обнаруживается пастозность стоп, голеней, лица. Характерны утренние отеки – «мешки» над и под глазами. ЖДА обуславливает развитие синдрома миокардиодистрофии, который проявляется одышкой, тахикардией, часто аритмией, глухостью тонов сердца, функциональным систолическим шумом на верхушке сердца. Характерна склонность к артериальной гипотензии. При развитии анемии у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), особенно пожилого возраста, могут учащаться приступы стенокардии, увеличивается потребность в нитратах, снижается толерантность к физической нагрузке.

Сидеропенический синдром обусловлен тканевым дефицитом железа. Отмечаются:

- дистрофические изменения кожи и ее придатков (сухость, шелушение, гипо-гиперпигментация кожи, трещины пяток и ладоней), изменения ногтей (ломкость и слоистость, поперечная исчерченность, ложкообразная вогнутость ногтей – «койлонихии»), изменения волос (ломкость, тусклость, секущиеся кончики, раннее поседение волос);
- ангулярный стоматит – трещины и «заеды» в углах рта;
- извращение вкусовых ощущений (чаще встречается у женщин молодого возраста, детей и подростков) – желание употреблять в пищу мел, глину, уголь, лед, крупу, сырой фарш, тесто (патофагия);
- извращение обоняния (патоосмия)– пристрастие к резким запахам бензина, керосина, лака, нафталина, типографской краски и др.;
- мышечная слабость, атрофия мышц и снижение мышечной силы из-за недостатка миоглобина;
- частое мочеиспускание, недержание мочи при кашле и смехе, энурез как проявления слабости мышечных сфинктеров;

- нарушение функции ЖКТ (затрудненное глотание сухой и твердой пищи (сидеропеническая дисфагия), отсутствие аппетита, вздутие кишечника, глоссит. Это обусловлено развитием дистрофических изменений клеток слизистой оболочки желудка, в ряде случаев секреторной недостаточностью;
- симптом «синих склер» (описан Ослером в 1908 году) характеризуется синеватой окраской или выраженной голубизной склер. Это связано с истончением склеры и просвечиванием сосудистой оболочки глаза;
- «сидеропенический субфебрилитет» – длительное повышение температуры тела до субфебрильных цифр, происхождение этого симптома объяснить трудно.

При дефиците железа ослаблена как специфическая, так и неспецифическая иммунная защита организма – отмечается предрасположенность к ОРВИ и другим инфекционно-воспалительным процессам. Степень выраженности симптомов не одинакова и зависит от тяжести и длительности течения анемии.

Диагностика железодефицитной анемии

Лабораторные исследования имеют решающее значение в диагностике ЖДА. Рекомендуется выполнение общего (клинического) анализа крови с подсчетом ретикулоцитов и гематокрита, определение размеров эритроцитов, среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах.

При ЖДА отмечается снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов, гематокрита, снижение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСН и МСНС, соответственно), среднего объема эритроцитов (MCV). Количество лейкоцитов и тромбоцитов обычно не изменено, однако при значительной кровопотере возможен умеренный тромбоцитоз. Ретикулоцитоз не характерен, но может присутствовать у пациентов с кровотечениями. Морфологическим признаком ЖДА является гипохромия эритроцитов и анизоцитоз со склонностью к микроцитозу (приложение, рис. 5). При выраженной анемии возможно умеренное увеличение СОЭ.

Для верификации наличия абсолютного дефицита железа всем пациентам с подозрением на ЖДА рекомендуется исследовать сывороточные показатели обмена железа - уровня ферритина в крови, исследование уровня железа сыворотки крови и коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ), уровня трансферрина сыворотки крови, железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС).

При ЖДА выявляется низкий уровень сывороточного ферритина, вследствие истощения запасов железа и повышенный уровень ОЖСС. Показатели сывороточного железа и коэффициент НТЖ в типичных случаях снижены, а содержание трансферрина в пределах нормы (табл.1). Однако наличие нормальных и даже повышенных показателей сывороточного железа и коэффициента НТЖ, не исключает диагноз ЖДА, поскольку прием пациентом накануне исследования железосодержащих препаратов, мясная диета или предшествующая (за 10-14 дней) трансфузия эритроцитарной массы могут

искажить эти показатели, что необходимо учитывать при оценке результатов исследования.

Таблица 1

Лабораторные показатели при железодефицитной анемии (ЖДА)

Показатель	Норма	ЖДА
Сывороточное железо	10,7-32,2 мкмоль/л	↓
ОЖСС	46-90 мкмоль/л	↑
НТЖ	17,8-43,3%	↓
Трансферрин	1,7-3,8 г/л	N
Ферритин сыворотки	30-150 мкг/л	↓

Примечание: N – нормальное значение показателя; ↓ – снижение показателя; ↑ – повышение показателя

Развитию ЖДА предшествует период латентного дефицита железа (ЛДЖ). Латентный дефицит железа – это состояние, характеризующееся истощением запасов железа в организме при нормальном уровне гемоглобина и эритроцитов. Лабораторными критериями ЛДЖ являются низкие показатели сывороточного железа и ферритина на фоне нормального уровня гемоглобина (табл.2).

Таблица 2

Критерии лабораторной диагностики ЖДА и ЛДЖ

Показатели	Норма		ЖДА	ЛДЖ
	женщины	мужчины		
Гемоглобин	120-140 г/л	130-160 г/л	↓	N
Эритроциты	3,5-4,5х10 ¹² /л	4,0-5,5х10 ¹² /л	N, ↓	N
Цветовой показатель	0,85-1,0		↓	N
Сывороточное железо	10,7-32,2 мкмоль/л		↓	N, ↓
ОЖСС	46-90 мкмоль/л		↑	↑
НТЖ	17,8-43,3%		↓	N, ↓
Ферритин сыворотки	30-150 мкг/л		↓	↓

Примечание: N – нормальное значение показателя; ↓ – снижение показателя; ↑ – повышение показателя

Морфологическое исследование костного мозга для диагностики ЖДА малоинформативно. Необходимость в проведении пункции и трепанобиопсии костного мозга может возникнуть в случаях упорной, резистентной к лечению анемии и/или при наличии других цитопений (лейко- или тромбоцитопении). При ЖДА, как правило, нормальная клеточность костного мозга, реже отмечается умеренная гиперплазия. Характерной особенностью костного мозга при ЖДА является уменьшение количества сидеробластов – эритрокариоцитов, содержащих гранулы железа (в норме 20-40%).

У всех пациентов с ЖДА необходимо проводить комплекс лабораторных исследований для выяснения причины развития ЖДА и диагностики сопутствующей патологии: биохимический анализ крови с определением основных показателей функционального состояния печени, почек, поджелудочной железы; проведение скрининга на наличие вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции, сифилиса.

Кроме того, выявление ЖДА требует проведения стандартного комплекса инструментальных исследований для выяснения причины развития анемии. Всем пациентам с впервые установленным диагнозом ЖДА рекомендуется проведение следующих инструментальных исследований для поиска возможного источника кровотечения и выявления сопутствующей патологии:

- эндоскопическое и/или рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта (проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС), колоноскопии, ирригоскопии); в случаях, когда источник кровопотери в верхнем и нижнем отделах ЖКТ найти не удастся, необходимо провести эндоскопическое исследование тонкой кишки (интестиноскопию);

- рентгенография или КТ органов грудной клетки;

- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;

- УЗИ щитовидной железы;

- ЭКГ (электрокардиография) и/или ЭхоКС

Довольно часто в клинической практике выявляется такой вид анемии как анемия хронических заболеваний (АХЗ) или анемия хронического воспаления (цитокининдуцированная анемия). Это анемия, которая возникает у пациентов с инфекционно-воспалительными процессами, неопластическими, аутоиммунными заболеваниями, длительностью более 1-2 месяцев. АХЗ по распространенности занимает второе место после железодефицитной анемии, однако у лиц пожилого возраста диагностируется значительно чаще (30-50% случаев).

Развитие анемии хронических заболеваний отмечается при воздействии различных этиологических факторов. Наиболее распространенные заболевания, которые сопровождаются АХЗ, и частота их выявления представлены в таблице 3.

Таблица 3

Основные заболевания, сопровождающиеся развитием АХЗ

Заболевания, ассоциируемые с анемией хронических заболеваний	Предположительная распространенность анемии при данном заболевании
Инфекции (острые и хронические): • Вирусные (ВИЧ-инфекция); • Бактериальные • Грибковые (системные микозы) • Паразитарные	18 - 95 %
Опухолевые заболевания кроветворной и лимфоидной систем: • Опухоли гемопоэтической ткани • Солидные опухоли	30 – 77 %
Аутоиммунные заболевания: • Ревматоидный артрит	8 – 71 %

• Системная красная волчанка • Системный васкулит • Саркоидоз • Заболевания кишечника • Заболевания щитовидной железы	
Хронические неинфекционные заболевания и состояния: • Тяжелая травма • Ожоги • Хроническая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) • Заболевания печени • Сахарный диабет	8 – 70%
Хронические заболевания почек	23 – 50 %

Основной механизм развития АХЗ – иммуновоспалительный, повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов является ключевым звеном патогенеза анемии хронических заболеваний. В результате воздействия провоспалительных цитокинов при острой инфекции или хроническом заболевании отмечается повышенное образование воспалительного белка - гормона гепсидина, изменяется метаболизм железа. Гепсидин блокирует доставку железа из клеток, блокируя активность ферропортина, что приводит к нарушению нормального эритропоэза. Также провоспалительные цитокины (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α и др.) угнетают выработку эритропоэтина непосредственно в почках, что подавляет пролиферацию и созревание эритроидных предшественников в костном мозге, сокращают продолжительность жизни эритроцитов и нарушают регуляцию гомеостаза железа (приложение, рис.6).

Анемия при хронических заболеваниях чаще всего легкой степени тяжести, нормоцитарного характера, развивается в течение первых 2-х месяцев на фоне инфекции, воспалительных заболеваний или злокачественного новообразования и медленно прогрессирует. Выраженность анемии часто соответствует активности (выраженность температурной реакции, объем поражения) и длительности основного заболевания.

Для лабораторного подтверждения АХЗ и исключения железодефицитной анемии (ЖДА) или их сочетания необходимо определение биохимических показателей обмена железа. Сывороточный уровень ферритина у пациентов с АХЗ повышен, при сопутствующем дефиците железа он снижается, но наиболее низкий показатель ферритина при ЖДА (табл. 4).

Таблица 4

Дифференциальная диагностика АХЗ, ЖДА и анемии смешанного генеза

Показатель	АХЗ	ЖДА	Сочетание АХЗ и ЖДА
Гемоглобин	Умеренно снижен	Снижен	Снижен
Гипохромия эритроцитов	Часто	Всегда	Возможна

Объем эритроцитов	Норма	Микроцитоз	Норма или микроцитоз
Сывороточное железо	Умеренно снижено	Снижено	Снижено
ОЖСС	Снижена или в норме	Повышена	В норме
НТЖ	Снижено	Снижено	Снижено
Сывороточный ферритин	Повышен	Снижен	В норме
Уровень гепсидина	Повышен	Снижен	Повышен

Таким образом, при железодефицитной анемии наблюдается истощение запасов железа в организме (снижение показателей сывороточного железа, насыщения трансферрина и сывороточного ферритина, компенсаторное повышение эритропоэтина, увеличение ОЖСС). При анемии хронических заболеваний отмечается перегрузка железом органов-депо при его снижении в сыворотке крови (снижение сывороточного железа и насыщения трансферрина, повышение уровня сывороточного ферритина, ОЖСС в пределах нормы), низкая продукция эритропоэтина, неадекватная тяжести анемии; также при АХЗ отмечается более выраженная активация иммунной системы (повышение гепсидина).

Лечение железодефицитных анемий

Лечение начинают с устранения по возможности причин железодефицитной анемии.

Диета больных ЖДА должна содержать продукты, богатые железом, однако важно учитывать не только содержание железа в том или ином пищевом продукте, но и степень всасывания из него железа. Наибольшее количество железа содержится в мясных продуктах красного сорта. Содержащееся в них железо в виде гема всасывается на 25-30%. Всасывание железа из других животных продуктов (яйца, рыба) ниже (10-15%), а из растительных продуктов (зелень, бобовые, крупы и др.) всасывается всего 3-5% содержащегося в них железа. Поэтому компенсация дефицита железа при ЖДА не может быть достигнута только с помощью диеты.

Целью консервативного лечения ЖДА является введение железа в количестве, необходимом для нормализации уровня гемоглобина (у женщин 120-140 г/л, у мужчин 130-160 г/л) и восполнения тканевых запасов железа (ферритин сыворотки > 40-60 мкг/л). Для лечения и профилактики используют пероральные препараты солей железа, наиболее часто – сульфат железа. Количественный и качественный состав лекарственных препаратов железа варьирует: высоко- и низкодозированные, монокомпонентные и комбинированные (табл.5).

Таблица 5

Основные лекарственные препараты железа для приема внутрь

Препарат	Составные компоненты	Кол-во Fe ²⁺ , мг	Формы выпуска	Суточная дозировка
----------	----------------------	------------------------------	---------------	--------------------

Ферроградумент	Инертная пластическая субстанция - градумет	105	драже	1-2
Гемофер	Fe-сульфат	105	драже	1-2
Сорбифер Дурулес	Аскорбиновая к-та	100	драже	1-2
Ферроград С	Аскорбиновая к-та	105	табл.	1-2
Иррадиан	Аскорбиновая и фолиевая кислота, вит. В ₁₂ , цистеин	100	драже	1-2
Ировит	Аск. и фолиев. к-та, вит. В ₁₂	100	капс.	1-2
Хеферол	Фумаровая кислота	100	капс.	1-2
Тардиферон	Мукопротеаза	80	драже	2-3
Тотема	Fe+Mn+Cu	50	ампулы	2-4
Ферретаб	Фолиевая кислота	50	капс.	2-4
Ферроплекс	Аскорбиновая к-та	50	драже	2-4
Фенюльс	Аскорбиновая к-та, витамины группы В	45	капс.	3-4
Фенотек	Аскорбиновая к-та, витамины групп. В, никотинамид	45	капс.	3-4
Актиферрин	Серин	34,8	капс.	3-4
Феррокаль	Лецитин, фруктоза	40	драже	3-4

В соответствии с рекомендацией ВОЗ оптимальная суточная доза 2-х валентного железа (всасывается только 2-х валентное железо) для лечения ЖДА у взрослых составляет 100-200 мг в сутки, для профилактики железодефицита – 50 мг в сутки. У детей доза препаратов железа зависит от возраста и составляет 3 мг/кг в сутки для детей до трех лет, у детей старше трех лет – 45–60 мг в сутки, у подростков – до 120 мг в сутки. Применение железа в дозе более 300 мг/сут. не имеет смысла, поскольку объем всасывания при этом не увеличивается.

Препараты Fe³⁺ для приема внутрь менее эффективны ввиду метаболизма перед абсорбцией, поэтому их суточная дозировка выше (Мальтофер фол, Биофер, Феррум-лек (жевательные таблетки) – 3-6 табл./сутки. Растворы Fe³⁺ (гемофер, мальтофер, хеферол, фолиурба) используются преимущественно для детей.

Препараты железа рекомендуют принимать через 1-1,5 часа после еды, так как многие составные части пищи (танин, соли кальция, фитин, фосфорная кислота, молоко) препятствуют абсорбции. Не рекомендуется запивать их молоком, кофе и чаем (белки молока, кофеин и танин образуют нерастворимые комплексы с железом). Всасывание железа может уменьшаться при одновременном применении ряда медикаментов (тетрациклиновые препараты, пенициллины, антациды, противоязвенные препараты, препараты кальция). Входящие в состав многих лекарственных форм аскорбиновая и янтарная кислоты, фруктоза, цистеин и др. улучшают всасывание железа.

Терапия препаратами железа проводится до нормализации уровня гемоглобина (у мужчин до 130 г/л, у женщин до 120 г/л), а затем еще 2-3 месяца для восстановления уровня железа в депо. В зависимости от степени тяжести анемии и дефицита железа продолжительность лечения составляет 4-6 месяцев.

Лица с латентным дефицитом железа также нуждаются в ферротерапии в обычных среднесуточных дозировках в течение трех месяцев, что приводит к восполнению дефицита железа в депо.

Контроль эффективности лечения осуществляется по клиническим показателям (субъективное улучшение самочувствия), а также по лабораторным данным (на 7-10-ый день от начала ферротерапии характерен ретикулоцитарный криз). Прирост уровня гемоглобина и числа эритроцитов наблюдается лишь на 3-4-ой неделе от начала лечения, восстановление уровня сывороточного железа – через 2-3 месяца, нормализация ферритина в сыворотке – через 5-6 месяцев от начала ферротерапии.

На фоне перорального применения препаратов железа могут отмечаться диспепсические расстройства (металлический вкус во рту, чувство дискомфорта в эпигастриальной области, тошнота), запоры, иногда диарея. Развитие запоров связано с образованием в кишечнике сернистого железа, являющегося активным ингибитором функции толстого кишечника. Применение высокодозированных препаратов железа сопровождается увеличением частоты побочных эффектов со стороны ЖКТ. У некоторых больных, особенно детей, при применении препаратов солей железа происходит коричневатое окрашивание эмали зубов, поэтому для приема жидких лекарственных форм железа (сироп, раствор) необходимо использовать трубочку или соломинку. Не имеет клинического значения часто появляющееся темное окрашивание кала. Современные препараты железа для приема внутрь в виде капсул переносятся значительно лучше, как правило, не вызывают побочных эффектов.

В настоящее время накапливаются доказательства того, что применение низкодозированных препаратов железа короткими курсами (2 недели в месяц) или альтернирующими режимами (через день в течение месяца) имеет более высокую эффективность и меньшую частоту побочных эффектов, чем применявшиеся ранее высокодозированные препараты, в том числе в виде повторных (2-3 раза в день) приемов.

Показания для парентерального введения препаратов железа:

1. острая язва желудка или 12-перстной кишки;
2. нарушение всасывания при патологии кишечника (предшествующая резекция тонкого кишечника, воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), синдром мальабсорбции);
3. пациентам с ХБП в преддиализном и диализном периодах;
4. перед обширными оперативными вмешательствами

При парентеральном введении препаратов железа чаще возникают побочные реакции:

– локальные (флебиты, венозный спазм, потемнение кожи в местах инъекций, постинъекционные абсцессы)

– системные: загрудинные боли, гипотония, парестезии, боли в мышцах, артралгии, лихорадка, аллергические реакции (крапивница, анафилактический шок (1% пациентов). Хроническая перегрузка железом приводит к гемосидерозу и гемохроматозу.

Современные препараты для парентерального введения:

Фербитол (в/м, 50 мг Fe⁺⁺), эктофер (в/м, 50 мг), имферон (в/м, в/в, 50 мг), феррлецит (в/в, 62 мг), феррум-лек (в/в, в/м, 50 мг), венофер (в/в, 50 мг), космофер (в/м, в/в 50мг), феринжент (200мг в/в болюсно или 1000мг в/в капельно). В 1-ый день обычно вводится пробная доза (1 мл в/м), затем при хорошей переносимости – по 5 мл в/в или 2мл в/м через день, всего 7-10 инъекций на курс. Курсовая доза не более 1300-1500 мг Fe²⁺. У детей суточная доза – 25-50 мг в зависимости от возраста.

Гемотрансфузионную терапию при ЖДА проводят лишь по жизненным показаниям, при наличии признаков гипоксии мозга, выраженных гемодинамических нарушениях (наличие гипотонии, одышки и тахикардии в покое или при незначительной физической нагрузке). Также гемотрансфузии показаны при ЖДА у пожилых пациентов в связи с наличием у них выраженной гипоксии и ишемии, часто на фоне ИБС. При этом целью гемотрансфузий является не повышение уровня гемоглобина до нормы, а улучшение состояния больного.

ЖДА у беременных

При беременности развивается физиологическая гемодилюция (гидремия), что проявляется снижением концентрационных показателей – гемоглобина, эритроцитов, гематокрита. У беременных женщин анемией считается состояние, при котором уровень гемоглобина ниже 110 г/л.

Высокая частота развития ЖДА в период беременности связана с повышенной потребностью в железе, особенно при повторных и частых беременностях, многоплодии, при длительных лактациях. Определенную роль играют имеющиеся до беременности факторы риска в плане развития анемии (гиперполименоррея, геморроидальные кровотечения, кариозные зубы и т.д.).

ЖДА у беременных обычно диагностируется во II и III-ем триместре и требует коррекции препаратами железа. Желательно назначение препаратов с аскорбиновой кислотой. Витамин А в I-ом триместре может вызвать уродства плода, витамин Е – нарушает плацентарное кровообращение. Поэтому к назначению этих витаминов нужно подходить с осторожностью.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ для предупреждения дефицита железа и анемии все беременные женщины на протяжении 2-3 триместров беременности и в течение 6 месяцев лактации должны принимать препараты железа. При наличии ЖДА ферротерапия проводится в среднесуточной лечебной дозировке, при отсутствии дефицита железа назначаются профилактические дозы (50мг/сут). Лечение препаратами железа должно проводиться в течение всей беременности и в период лактации. Это необходимо для коррекции анемии у беременных и профилактики различных нарушений (осложнения в родах, склонность к послеродовым инфекциям), а также для предупреждения дефицита железа у плода. Парентеральный путь введения железа для большинства беременных следует считать неприемлемым.

Основой терапии АХЗ является эффективное лечение основного заболевания, которое привело к развитию анемии. Лечение собственно анемии проводится лишь в том случае, если она ухудшает качество жизни пациента

или замедляет восстановление в процессе терапии основного заболевания. Для коррекции анемии на фоне АХЗ возможно применение гемотрансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови (при тяжелой анемии); использование препаратов для стимуляции эритропоэза (эритропоэтины) и назначение парентеральных препаратов железа (при подтверждении абсолютного дефицита железа).

Следует отметить, что целью переливания компонентов крови в данной ситуации является не устранение анемии как таковой, а лишь улучшение общего состояния пациентов, их восстановление после предшествующей химиолучевой терапии и повышение переносимости физической нагрузки.

Терапия рекомбинантным эритропоэтином (р-ЭПО) для коррекции анемического синдрома при АХЗ наиболее эффективна при ХБП, злокачественных новообразованиях, МДС-рефрактерной анемии, различных вариантах лейкозов, ревматоидном артрите. Терапия ЭПО сопровождается улучшением качества жизни пациентов и снижением потребности в переливаниях эритроцитарной массы. Применение ЭПО является целесообразным у пациентов, получающих химиотерапию, при наличии анемии легкой степени (уровень гемоглобина ниже 100 г/л). Целевой уровень гемоглобина при назначении р-ЭПО – 120 г/л.

Дозы р-ЭПО определяются в зависимости от заболеваний, приведших к развитию АХЗ. Если показатели гемоглобина через 4 недели терапии повысились как минимум на 10 г/л, доза ЭПО может быть оставлена прежней или снижена на 25–50%. Если уровень гемоглобина в течение этого времени повысился менее чем на 10 г/л, увеличение дозы ЭСП нецелесообразно. В этом случае надо исключить наличие дефицита железа функционального характера, при его подтверждении показано назначение препаратов железа внутривенно.

При назначении р-ЭПО необходимо учитывать потенциальный риск тромботических осложнений (наличие тромбозов в анамнезе, продолжительный период иммобилизации или ограниченной активности, а также длительное применение глюкокортикостероидов). При наличии даже одного из этих факторов применение р-ЭПО возможно лишь с осторожностью.

При сопутствующем абсолютном дефиците железа больным рекомендуется дополнительно назначать препараты железа парентерально, поскольку всасывание железа в двенадцатиперстной кишке при АХЗ подавлено. Терапия железом не рекомендуется у пациентов с АХЗ без подтвержденного дефицита железа при высоком или нормальном уровне ферритина (более 200 мкг/л) - из-за риска развития побочных эффектов. Избыточное количество железа приводит к образованию токсичных гидроксид-радикалов, что может вызвать повреждение тканей и увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Внутривенная ферротерапия с патогенетической точки зрения более целесообразна при АХЗ, однако если она используется в виде монотерапии, возможно формирование резистентности к терапии. Это связано с неадекватно низкой продукцией ЭПО, характерной для АХЗ. Поэтому наиболее эффективной схемой лечения АХЗ является комбинированное использование р-

ЭПО и внутривенных препаратов железа, при таком способе терапии достигается более быстрое повышение уровня гемоглобина.

Рассматривается применение препаратов моноклональных антител при АХЗ (Тоцилизумаб, Ситуксимаб), которые оказывают ингибирующее действие на выработку цитокинов или активность гепсидина, тем самым повышают доступность железа на фоне анемии хронических заболеваний.

2.2 Мегалобластные анемии

Мегалобластные анемии – это анемии, вызванные нарушением синтеза ДНК и РНК в эритроцитах, характеризующиеся мегалобластным типом эритропоэза. К нарушениям синтеза ДНК и РНК приводит чаще всего дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.

Витамин В₁₂–дефицитная анемия – макроцитарная анемия, обусловленная дефицитом витамина В₁₂, отличительными морфологическими признаками которой являются гиперхромия эритроцитов и мегалобластный эритропоэз; характерны также морфологические аномалии других ростков кроветворения в костном мозге, цитопении и гиперсегментация ядер нейтрофилов в крови, частое развитие психо-неврологических симптомов (фуникулярный миелоз).

В организме взрослого здорового человека содержится 3-5 мг витамина В₁₂, из них 1-2 мг в печени. Витамин В₁₂ – это единственный водорастворимый витамин, который может накапливаться в организме в значительных количествах. Причем запасы его настолько велики, что требуется в среднем 5 лет для развития дефицита этого витамина при нарушенном его поступлении и всасывании.

Важнейшими источниками обеспечения организма человека витамином является мясо, рыба, яйца, молоко и молочные продукты. Овощи, фрукты, зерновые практически не содержат витамин В₁₂. В пище витамин В₁₂ связан с белком. При кулинарной обработке пищи, а также в желудке под действием соляной кислоты и протеолитических ферментов витамин В₁₂ высвобождается из пищи. Далее он соединяется с гастромукопротеином (внутренний фактор Кастла), который вырабатывается париетальными клетками в фундальной части и в области тела желудка. Затем в 12-перстной кишке происходит расщепление этого комплекса «витамин В₁₂+гастромукопротеин» и всасывание витамина В₁₂ в кровь, где он соединяется с транспортными белками – транскобаламинами. Транскобаламин доставляет витамин В₁₂ к печени и костному мозгу. В костном мозге витамин В₁₂ используется для кроветворения, в печени – депонируется и в дальнейшем поступает при необходимости в кровь. Часть витамина В₁₂ из печени в составе желчи снова поступает в 12-перстную кишку и в дальнейшем всасывается согласно вышеописанному механизму.

Причины дефицита витамина В₁₂:

1. Нарушение всасывания витамина В₁₂ в желудке (пернициозная анемия (наличие аутоантител к внутреннему фактору Кастла), тотальная и субтотальная резекция желудка, рак желудка). Нарушение всасывания в тонком кишечнике (спру, хронический энтерит, дисбактериозы и др.)

2. Конкурентное поглощение витамина В₁₂ (инвазия широким лентецом (дифиллоботриоз), дивертикулез с изменением флоры).
3. Алиментарный дефицит – строгое вегетарианство.
4. Повышенный расход витамина (многоплодная беременность, хроническая гемолитическая анемия, тиреотоксикоз)
5. Снижение запасов витамина В₁₂ (выраженный цирроз печени).

Патогенез. При дефиците витамина В₁₂ возникает дефицит метилкобаламина, что приводит к нарушению синтеза тимидина, включаемого в ДНК, вследствие этого нарушаются синтез ДНК и процессы митоза в клетках организма. Наиболее значительно страдают быстрорастущие ткани – клетки костного мозга, эпителий желудочно-кишечного тракта. Клетки костного мозга утрачивают способность к нормальному созреванию. Особенно выражены нарушения со стороны красного кроветворного ростка - появляется большое количество мегалобластов. Кроме того, дефицит метилкобаламина приводит к нарушению созревания эпителиальных клеток ЖКТ, развивается атрофия слизистой оболочки желудка и тонкого кишечника. Недостаток кофермента дезоксиаденозилметилкобаламина приводит к нарушению обмена жирных кислот и накоплению в большом количестве токсичных для нервной системы метилмалоновой и пропионовой кислот. В отсутствие витамина В₁₂ метилмалоновая кислота не превращается в янтарную кислоту. В результате указанных нарушений развивается повреждение задних и боковых столбов спинного мозга, наступает демиелинизация, а затем дегенерация нервных волокон в спинном мозге и спинномозговых нервах, что приводит к развитию *фуникулярного миелоза*.

Клиника. У большинства больных симптомы поражения системы органов пищеварения могут быть наиболее ранними признаками заболевания. Больные жалуются на снижение или отсутствие аппетита, отвращение к мясной пище, ощущение тяжести в эпигастральной области после еды, отрыжку съеденной пищей или воздухом, боль и жжение в языке, в области десен, губ. Могут быть поносы, чередование запоров и поносов, боли в животе. Указанные жалобы обусловлены развитием глоссита, атрофического гастрита и атрофическими изменениями слизистой оболочки кишечника.

Неврологическая симптоматика проявляется парестезиями и нарушениями тактильной чувствительности (чувство онемения по типу носков и перчаток, «петушиная» походка, ощущение ползания мурашек по ногам), болевыми ощущениями в конечностях, слабостью в ногах, особенно при быстрой ходьбе и подъеме по лестнице. В тяжелых случаях развиваются периферические парезы и параличи. При выраженном поражении задних столбов спинного мозга может наступить нарушение функции тазовых органов (недержание мочи и кала). Неврологические симптомы уменьшаются или исчезают при своевременном введении витамина В₁₂, когда повреждения обратимы. Если замещения витамина В₁₂ не происходит, то через 1-2 года этот процесс заканчивается смертью.

При осмотре больных обращает на себя внимание бледность кожи с лимонно-желтым оттенком и субиктеричность склер (в связи с

гипербилирубинемией, обусловленной гемолизом). Характерна одутловатость лица, пастозность в области голеней и стоп. Отмечается глоссит Hunter («лакированный» язык с атрофированными сосочками, потрескавшийся, с участками воспаления ярко-красного цвета и изъязвлениями). Аналогичные процессы могут быть на слизистой оболочке полости рта, горла и глотки. Нередко наблюдается увеличение печени и селезенки. Анемия обуславливает развитие синдрома миокардиодистрофии, которая проявляется тахикардией, приглушенностью тонов сердца, систолическим шумом в области верхушки сердца. При быстром развитии анемии у больных может возникнуть пернициозная кома.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Решающее значение в диагностике данного заболевания имеют исследование периферической крови и костного мозга (приложение, рис.7). В гемограмме выявляется гиперхромная анемия с увеличением среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания гемоглобина (MCH) в эритроцитах, выраженный анизоцитоз и пойкилоцитоз, макроцитоз ($d \text{ эрит.} > 12 \text{ мкмоль/л}$). MCHC остается в пределах референтных значений. Количество ретикулоцитов чаще снижено, количество лейкоцитов и тромбоцитов снижено, гиперсегментация ядер нейтрофилов, характерен относительный лимфоцитоз, нейтропения, ускорение СОЭ. Во многих мегалоцитах обнаруживаются остатки ядра (кольца Кебота, тельца Жолли).

В биохимическом анализе крови при развитии синдрома гемолиза эритроцитов часто отмечается увеличение непрямого билирубина и умеренное повышение содержания железа в сыворотке крови; увеличение активности ЛДГ.

Анализ пунктата костного мозга имеет решающее значение для постановки диагноза B_{12} -дефицитной анемии. В миелограмме выявляются расширение эритроидного ростка, появление мегалобластов различной степени зрелости (мегалобластный тип кроветворения), наблюдаются гиперсегментированные нейтрофилы, а также снижение количества тромбоцитов (непостоянный признак).

Возможно определение уровня витамина B_{12} в крови – определяется низкое содержание витамина B_{12} ($< 150 \text{ мкг/мл}$). Фолаты сыворотки - в норме или повышены, но может встречаться и сочетание дефицита обоих витаминов. Пункцию костного мозга необходимо выполнять до назначения витамина B_{12} (в том числе в составе поливитаминных комплексов), т.к. уже после первых инъекций исчезают диагностически значимые морфологические аномалии клеток эритроидного ростка и исследование будет неинформативным. Также не рекомендуется пациентам с подозрением на B_{12} - дефицитную анемию начинать лечение цианокобаламином до взятия крови для проведения лабораторных исследований необходимых для верификации дефицита витамина B_{12} .

После установления диагноза B_{12} -дефицитной анемии необходимо выяснить причину данного заболевания. Врач всегда должен помнить о том, что мегалобластная анемия может сочетаться с раком желудка. Поэтому всем

больным с мегалобластной анемией необходимо обязательно проводить ЭФГДС и биопсию слизистой оболочки желудка для исключения онкопроцесса. По результатам ЭФГДС часто определяются атрофические изменения слизистой оболочки пищеварительного тракта. Для исключения глистных инвазий у всех больных с эозинофилией обязательно проводится исследование кала на паразиты (неоднократное), серологические реакции. Следует также выяснить, не производилась ли больному операция на желудке и ее объем. В₁₂ - дефицитная анемия развивается через 3-5 лет после гастрэктомии в связи с отсутствием секреции гастромукопротеина. При резекции 2/3 желудка В₁₂ - дефицитная анемия развивается редко.

Витамин-В₁₂-дефицитную анемию необходимо *дифференцировать* с анемией на фоне дефицита фолиевой кислоты (табл.6).

Фолиеводефицитная анемия

Фолиевая кислота является водорастворимым витамином. Суточная потребность в фолиевой кислоте составляет 100-200 мкг. В организме человека содержится 5-10 мг этого витамина. Запасы фолиевой кислоты при нарушении ее поступления исчерпываются за 4 месяца. Всасывание фолатов происходит в 12-перстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки, а затем она поступает в печень и быстро пролиферирующие клетки костного мозга. Вместе с витамином В₁₂ фолиевая кислота участвует в синтезе пуриновых оснований, которые входят в состав ДНК и РНК. Поэтому при её дефиците развивается мегалобластная анемия.

Причины дефицита фолиевой кислоты:

- Алиментарная недостаточность – часто развивается у детей грудного возраста при вскармливании козьим молоком и различными питательными смесями, содержащими очень мало или не содержащими фолатов; при исключении из пищи овощей, фруктов, мяса.
- Повышенная потребность (в период беременности; у детей первого года жизни, а также в период интенсивного роста и полового созревания; хронические воспалительные заболевания; на фоне хронического гемолиза эритроцитов; злокачественные новообразования).
- Нарушение всасывания (спру, хронический алкоголизм, кишечные инфекции, резекция тонкой кишки, опухолевые заболевания тонкого кишечника и др.).
- Прием ряда лекарственных препаратов - антагонистов фолиевой кислоты. К ним относятся противосудорожные препараты дифенил и гексамидин, барбитураты, химиопрепараты (6-МП, гидреа, метотрексат), циклосерин (противотуберкулезный антибиотик), бисептол, сульфасалазин и др.

Клиника. Фолиеводефицитной анемией болеют чаще всего дети, лица молодого возраста, беременные женщины и лица, злоупотребляющие алкоголем. Для дефицита фолиевой кислоты неврологические проявления не характерны. Отмечаются проявления общеанемического характера (слабость, недомогание, головокружение, потемнение в глазах и т.д.). Могут быть

гастроэнтерологические нарушения, которые выражены значительно меньше по сравнению с В₁₂-дефицитной анемией (тошнота, отсутствие аппетита, диарея, часто приводящая к нарушению питания). При осмотре обращает внимание бледность кожных покровов и слизистых оболочек, субиктеричность склер. Может отмечаться умеренная спленомегалия (непостоянный признак) и проявления миокардиодистрофии.

Диагностика и дифференциальная диагностика

В периферической крови определяется гиперхромная анемия, макроцитоз, пойкилоцитоз, анизоцитоз, снижение уровня ретикулоцитов, лейкопения, тромбоцитопения. В биохимическом анализе крови - повышение непрямого билирубина (вследствие гемолиза эритроцитов). В костном мозге отмечается гиперплазия красного кроветворного ростка, появление мегалобластов, гиперсегментированных нейтрофилов. Диагностическое значение имеет определение уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови (норма 3-25 нг/мл) и эритроцитах (100-425 нг/мл).

Клиническая картина и лабораторные данные при фолиеводефицитной анемии в целом соответствуют таковым при В₁₂-дефицитной анемии. Дифференциально-диагностические различия между ними представлены в таблице 6.

Таблица 6

Дифференциально-диагностические различия между витамин В₁₂-дефицитной анемией и фолиеводефицитной анемией

Признаки	В₁₂-дефицитная анемия	Фолиеводефицитная анемия
Возраст больных	Обычно пожилой	Чаще молодой
Гастрэктомия в анамнезе	Часто	Нет
Атрофический глоссит Hunter	Характерен	Не характерен
Фуникулярный миелоз	Характерен	Не характерен
Содержание в крови витамина В₁₂	Снижено	Нормальное
Содержание фолиевой кислоты в сыворотке и эритроцитах	В сыворотке – повышено, в эритроцитах – незначительно снижено или нормальное	Снижено
Проба с гистидином	Отрицательная	Положительная
Суточная экскреция с мочой метилмалоновой кислоты	Увеличена	Нормальная
Влияние витамина В₁₂ на содержание ретикулоцитов в крови	Значительно увеличивает	Не влияет

Лечение мегалобластных анемий

Всем пациентам с установленным диагнозом В₁₂-дефицитной анемии рекомендуется проведение терапии парентеральными лекарственными препаратами витамина В₁₂ -цианокобаламин в дозе 500-1000 мкг в сутки п/к или в/м, 2-4 недели (период насыщения). При В₁₂- дефицитной анемии без

явных неврологических проявлений суточная доза цианкобаламина не превышает 200-500мкг. В случае развития лекарственного аллергического дерматита на введение цианкобаламина, витамин В₁₂ сочетают с преднизолоном 0,5 мг/кг внутрь и антигистаминными препаратами. При повторных введениях препарата удастся избежать развития нежелательных аллергических реакций путем уменьшения дозы цианкобаламина до 100-200 мкг/сутки, что не снижает эффективность терапии. Показателем эффективности лечения является наступление ретикулоцитарного криза на 5-7-ой день терапии.

У многих пациентов на фоне лечения витамином В₁₂ и активизации эритропоэза может проявиться дефицит железа, который препятствует полной нормализации показателей красной крови и требует стандартного лечения препаратами железа.

Поддерживающая терапия с целью создания «запасов» витамина В₁₂ в печени проводится по схеме: 500 мкг через день в течение 2-х недель, далее по 500 мкг 1 раз в неделю в течение месяца, в последующем по 250-500мкг 1 раз в месяц пожизненно (в зависимости от показателей гемограммы и возраста).

Пациенты с мегалобластной анемией всегда плохо адаптированы к анемии, поскольку метаболические нарушения касаются не только кроветворения, но и всех органов и систем, где проявляется клеточная дистрофия (вследствие нарушения синтеза ДНК). В соответствии с этим вопрос назначения заместительной терапии эритроцит-содержащими компонентами крови решается на индивидуальной основе. Пациенты пожилого и старческого возраста зачастую требуют проведения гемокомпонентной терапии даже при умеренном снижении гемоглобина (до 75-85 г/л).

Лечебная доза фолиевой кислоты составляет 5-15 мг/сут (в среднем по 3 таб. 3 раза в день) на протяжении 4-6 недель до достижения клинической ремиссии. Эффективность терапии оценивается по увеличению числа ретикулоцитов в периферической крови с 4-6-го дня лечения. Профилактическая доза фолиевой кислоты составляет 1 мг в сутки. Такую же дозу назначают во время беременности и лактации.

2.3 Апластическая анемия

Апластическая анемия (АА) – заболевание системы крови, характеризующееся глубокой панцитопенией, развивающейся в результате угнетения костномозгового кроветворения (аплазии костного мозга), связанной с нарушением регуляции кроветворения, количественным дефицитом и функциональными дефектами стволовых кроветворных клеток.

Первое описание клинического случая, соответствующего синдрому апластической анемии, было сделано в 1888 году П. Эрлихом. Термин апластическая анемия был введен А. Шоффаром в 1904 году. Чаще встречаются приобретенные формы апластической анемии, реже – врожденные (анемия Фанкони).

Этиология и патогенез. Вероятную причину апластической анемии удастся выявить приблизительно у 50% больных. Апластическая анемия может развиваться при воздействии ряда миелотоксических факторов:

1) ионизирующее излучение, цитостатические вещества - антиметаболиты (6-меркаптопурин, метотрексат), алкилирующие (циклофосфан, хлорбутин) и некоторые другие средства, обладающие дозозависимым эффектом;

2) химические вещества – бензол и его производные, мышьяк, тяжелые металлы (ртуть, висмут), инсектициды, пестициды;

3) лекарственные средства – антибиотики (левомицетин, стрептомицин и др.), сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные средства (бутадион, анальгин, амидопирин и др.), седативные препараты и транквилизаторы. Миелотоксический эффект от воздействия одних факторов (ионизирующее излучение, антиметаболиты) возникает всегда при достаточно большой дозе, других – проявляется индивидуально.

4) вирусы и бактерии (вирусы гепатита А, В и С, возбудитель туберкулеза, ретровирусы, ВИЧ). Описаны случаи возникновения апластической анемии после острого вирусного гепатита (возможно, вследствие способности вируса гепатита изменять кариотип клеток), перенесенной инфекции, вызванной вирусом Эпштейн – Барра, парвовирусом.

5) аутоиммунные процессы и заболевания (системная красная волчанка, синдром Шегрена, эозинофильный фасциит).

Более чем у половины больных не удастся выявить какие-либо причинные факторы – это так называемая идиопатическая апластическая анемия.

Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при апластической анемии считается иммунная агрессия, направленная на клетки — предшественницы гемопоэза. Костномозговая недостаточность при апластической анемии развивается в результате подавления пролиферации гемопоэтических клеток-предшественниц активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами. Активация Т-лимфоцитов, выброс медиаторов иммунной супрессии кроветворения (интерферон γ , фактор некроза опухолей α и другие цитокины) и/или стимулирующих пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов (интерлейкин 2), приводят к нарушению процессов пролиферации и к стимуляции апоптоза клеток-предшественниц. Происходит значительное уменьшение пула гемопоэтических клеток и развитие аплазии костного мозга. Уменьшение пула гемопоэтических клеток костного мозга сопровождается нарушением обмена железа и отложением токсического железа, как в костном мозге, так и в миокарде и печени, что вызывает нарушение функции этих органов.

Клиническая картина апластической анемии варьирует. В дебюте заболевания трудно выделить патогномоничные симптомы. В одних случаях АА развивается внезапно и быстро приводит к летальному исходу, в других имеет латентное течение, особенно у лиц пожилого возраста. В 89,8% случаев заболевание начинается постепенно. Клинические симптомы заболевания связаны непосредственно с изменениями со стороны периферической крови. Характерны проявления анемического синдрома, геморрагического синдрома (кровоподтёки, петехиальные высыпания на коже, кровоизлияния в слизистые

оболочки, носовые, десневые кровотечения, меноррагии). Синдром инфекционных осложнений может доминировать в клинической картине заболевания. Поскольку снижено количество гранулоцитов, а количество Т- и В-лимфоцитов остается нормальным, то бактериальные инфекции встречаются чаще, чем вирусные. Наиболее распространены инфекции полости рта (язвенное поражение слизистых оболочек полости рта и языка), кожи (стрептодермия, фурункулез, панариции и др.), околоносовых пазух и верхних дыхательных путей.

Внешний вид больных довольно характерен: бледность, иногда с лёгким желтушным оттенком, гематомы и/или петехии, подкожный жировой слой обычно сохранён, он может даже быть избыточным вследствие нарушения процессов окисления. *Периферические лимфоузлы, печень и селезенка не увеличены* (увеличение селезенки возможно при вторичном гемосидерозе). Увеличение печени может быть связано с недостаточностью кровообращения при анемии.

Критерии диагноза апластической анемии:

- Трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин < 110 г/л), гранулоцитопения (гранулоциты $< 2,0 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения (тромбоциты $< 100,0 \times 10^9$ /л);
- Снижение клеточности костного мозга и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата костного мозга (стеральная пункция);
- Аплазия костного мозга (преобладание жирового костного мозга) в биоптате подвздошной кости (билатеральная трепанобиопсия) (приложение, рис.8).

Лечение АА включает следующие методы:

- Комбинированная иммуносупрессивная терапия, включающая антиtimoцитарный глобулин, циклоспорин А;
- Использование стимуляторов или индукторов кроветворения (Элтромбопаг);
- Заместительная гемотрансфузионная терапия (донорские эритроцитная масса, тромбоконцентраты, свежзамороженная плазма);
- Хелаторная терапия (деферазирокс).

Современная патогенетическая терапия больных апластической анемией может включать кроме препаратов с иммуносупрессивным действием (антиtimoцитарный глобулин, циклоспорин) лекарственные препараты, направленные на активацию пролиферации клеток-предшественниц кроветворения и одновременное подавление активации цитотоксических клеток.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в рамках алгоритма лечения больных апластической анемией занимает определенное место: наличие гистосовместимого донора костного мозга, молодой возраст, короткий гемотрансфузионный анамнез и тяжелая форма заболевания — условия, при которых ТГСК может рассматриваться как терапия выбора (терапия 1 линии).

Совершенствование иммуносупрессивной терапии, использование различных комбинаций иммуносупрессоров позволили значительно повысить

эффективность лечения больных АА. Но длительная выживаемость больных тяжёлой АА остаётся невысокой: только 60-70% пациентов переживают 5 лет.

2.4 Аутоиммунные гемолитические анемии

Гемолитические анемии – заболевания, сопровождающиеся уменьшением продолжительности жизни эритроцитов (в норме до 120 дней), а также усиленным их разрушением (гемолиз).

По патогенетическим признакам выделяют 2 основные группы гемолитических анемий.

1. Наследственные гемолитические анемии:

1.1. обусловленные биохимическим дефектом мембраны эритроцитов (мембранопатии);

1.2. связанные с дефектом ферментных систем эритроцитов (энзимопатии);

1.3. связанные с нарушением структуры гемоглобина или его синтеза (гемоглобинопатии).

2. Приобретенные гемолитические анемии:

1) иммунные (аутоиммунная гемолитическая анемия, гемолитическая болезнь новорожденных, на фоне несовместимых гемотрансфузий);

2) механические (при повреждении эритроцитов эндокардиальными протезами);

3) токсические (воздействие ядов, лекарственных препаратов, суррогатов алкоголя и др.);

4) паразитарные (при малярии);

5) осмотический гемолиз.

Обе группы отличаются по клиническим проявлениям, течению и терапевтической тактике.

Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) – гетерогенная группа аутоагрессивных заболеваний и синдромов, обусловленных разрушением эритроцитов вследствие продукции аутоантител. АИГА встречаются с частотой от 1:41 000 до 1:80 000 в любых возрастных группах; соотношение женщин и мужчин составляет 2:1.

Этиология, патогенез, классификация

АИГА разделяют на *первичные (идиопатические)* и *вторичные (симптоматические)*, встречающиеся при других заболеваниях. Вторичные АИГА чаще всего отмечаются на фоне лимфопролиферативных заболеваний (хронический лимфолейкоз, лимфома); при системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.); при неспецифическом язвенном колите, активном гепатите; врожденных иммунодефицитных состояниях; опухолевых заболеваниях толстой кишки, легких, желудка и яичников; при антифосфолипидном синдроме (АФЛС). В одних случаях АИГА обнаруживают в ходе длительно текущей болезни, а в других гемолиз предшествует проявлению указанных заболеваний, нередко затрудняя своевременную диагностику.

В зависимости от места гемолиза клинически различают 2 группы гемолитических анемий: анемии с внутриклеточным гемолизом, происходящим в клетках фагоцитарной системы и анемии с внутрисосудистым гемолизом, наблюдающимся в сосудистом русле с участием комплимента.

На основе серологических вариантов выделяют 4 типа АИГА:

1. АИГА вследствие образования неполных тепловых агглютининов (80% всех пациентов)
2. АИГА вследствие образования полных холодовых агглютининов (12-15% всех случаев)
3. АИГА вследствие образования тепловых гемолизинов
4. АИГА вследствие образования двухфазных гемолизинов Доната-Ландштейнера (крайне редкая и, как правило, вторичная форма при сифилисе и вирусных инфекциях)

Этиопатогенез заключается в продукции антиэритроцитарных аутоантител с последующим иммунным гемолизом эритроцитов. Иммунная система пациента теряет толерантность к его собственным эритроцитам, они становятся аутоантигенами и к ним начинают продуцироваться АТ. Развитию этих процессов способствует нарушение кооперации иммунных клеток – снижение активности или дефицит Т-супрессоров, растормаживание вследствие этого активности Т-хелперов. При наличии неполных тепловых агглютининов возникает внутриклеточный гемолиз за счет их фиксации на эритроцитах, изменяется проницаемость мембран для ионов натрия, развивается сфероцитоз и разрушение эритроцитов в селезенке. При других видах аутоиммунного гемолиза разрушение идет внутрисосудисто.

Клинические и лабораторные проявления АИГА

1. Желтуха, не сопровождающаяся кожным зудом.
2. Спленомегалия (при формах гемолитической анемии с внутриклеточным гемолизом).
3. В крови - нормохромная, гиперрегенераторная анемия с выраженным ретикулоцитозом. Исключением являются талассемии и протопорфирия при которых развивается гипохромная анемия.
4. Повышение содержания непрямого билирубина в крови.
5. Темный цвет мочи, обусловленный появлением в ней уробилина (при внутриклеточном гемолизе).
6. Повышение содержания в крови свободного гемоглобина, гемоглобинурия и гемосидеринурия (при внутрисосудистом гемолизе).
7. Темный цвет кала (плейохромия) за счет увеличенного содержания в нем стеркобилина.
8. В костном мозге – раздражение эритроидного ростка по нормобластическому типу (увеличение числа эритрокариоцитов выше 25%).
9. Снижение осмотической резистентности эритроцитов (АИГА).
10. Прямая проба Кумбса положительная (разработка R. A. Coombs с соавт. (1945) – метод основан на выявлении фиксированных на эритроцитах неполных тепловых агглютининов). При массивном гемолизе, а также при

холодовых и гемолизиновых формах АИГА, вызванных IgA- или IgM-аутоантителами, может быть отрицательной.

АИГА с неполными тепловыми агглютинидами

Неполные тепловые аутоАТ к эритроцитам – это IgG, проявляющие максимальную активность при нормальной температуре тела (до 37°C). Реже встречаются антитела класса IgM или A. Сами они неактивны, но фиксируют неактивные компоненты комплемента C_{3a} и C_{3b} (развивается при системной красной волчанке). Эти эритроциты захватываются макрофагами селезенки и происходит преимущественно внутриклеточный гемолиз эритроцитов.

Этот вариант аутоиммунной гемолитической анемии встречается наиболее часто и может развиваться в любом возрасте, чаще у женщин. Начало заболевания может быть острым, подострым и хроническим.

Развернутая клиническая картина аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютинидами имеет следующие характерные проявления:

- желтуха (цвет кожи лимонно-желтый);
- неспецифический анемический синдром; выраженность анемии значительно преобладает над выраженностью желтухи;
- увеличение селезенки (приблизительно в 75% случаев);
- увеличение печени (у 50-60% больных);
- субфебрильная температура тела.

Лабораторно-инструментальные данные:

- В общем анализе крови характерна нормохромная анемия, ретикулоцитоз, микросфероцитоз, лейкоцитоз и сдвиг лейкоформулы влево (наблюдается во время гемолитического криза), возможна иммунная тромбоцитопения (не у всех больных), увеличение СОЭ;

- в биохимических анализах крови: повышен уровень непрямого билирубина, диспротеинемия (снижение содержания альбумина и повышение γ-глобулинов), повышение показателей тимоловой пробы и сывороточного железа.

- Снижена осмотическая стойкость эритроцитов;
- Иммунологический анализ крови - ↓Т-лимфоцитов-супрессоров и ↑ Т-лимфоцитов-хелперов, снижение иммуноглобулинов, могут быть ЦИК, антинуклеарные АТ, РФ;

- положительная прямая проба Кумбса (выявляются антиэритроцитарные антитела, фиксированные на эритроцитах больного).

- В анализе мочи определяется уробилинурия, что обуславливает темный цвет мочи. Гемосидерина и гемоглобина в моче нет.

- Общий анализ кала – в связи с повышенным содержанием стеркобилина характерен темный цвет кала.

- В миелограмме – гиперплазия красного ростка костного мозга.

- УЗИ – гепатоспленомегалия, иногда камни в желчном пузыре.

АИГА с тепловыми гемолизинами

Эта форма аутоиммунной гемолитической анемии обусловлена продукцией тепловых аутоантител к эритроцитам класса IgG, которые вызывают внутрисосудистый гемолиз в присутствии комплемента.

У большинства больных заболевание начинается постепенно. Развивается общая слабость, неинтенсивная желтуха, анемический синдром, у 50% больных отмечается гепатоспленомегалия. Картина периферической крови такая же, как при гемолитической анемии вследствие образования неполных тепловых агглютининов.

Однако для данного вида АИГА характерны следующие особенности:

- выделение мочи черного цвета, в основном во время криза (за счет наличия в моче свободного гемоглобина и гемосидерина);
- в крови обнаруживается повышенное количество свободного гемоглобина, уровень билирубина или в норме или повышен незначительно;
- часто развиваются тромбозы периферических вен, иногда – мезентериальных артерий с интенсивными болями в животе;
- диагноз подтверждается определением тепловых гемолизин в сыворотке крови больного при помощи непрямой пробы Кумбса с эритроцитами, обработанными папаином.

АИГА с холодowymi агглютиниными («гемолитическая болезнь от охлаждения») обусловлена продукцией холодowych антител класса IgM (реже бывает сочетание IgM и IgG) к антигенам эритроцитов. Холодовые аутоАТ к эритроцитам связываются с эритроцитами при пониженной температуре (от 4⁰С до температуры несколько ниже нормальной температуры тела, максимум активности 4-18⁰С).

Клиническая картина включает нарушения периферического кровообращения и признаки внутрисосудистого гемолиза, появляющиеся при переохлаждении. Различают две клинические формы заболевания: первичную (идиопатическую) и вторичную (при инфекционных и лимфопролиферативных заболеваниях). Холодовые агглютинины реагируют с эритроцитами, циркулирующими в сосудах, снабжающих кровью уши, нос, голени и другие зоны, где температура ниже. Гемолиз происходит в результате фагоцитоза в селезенке, печени, костном мозге, но может осуществляться и внутри сосудов.

Чаще развивается у пожилых людей. У большинства больных заболевание развивается постепенно. Больные отмечают плохую переносимость холода, что проявляется резким побледнением (иногда цианозом) пальцев рук (синдром Рейно), стоп, кончика носа, ушных раковин, а также выраженными жгучими болями в руках и ногах. Могут появиться трофические нарушения в виде некрозов кожи и подлежащих тканей. Нарушения периферического кровообращения обусловлены агглютинацией эритроцитов в капиллярах на холоде. У многих больных может быть холодовая крапивница с интенсивным кожным зудом. Указанные изменения исчезают и не развиваются в теплом помещении.

Постепенно появляется умеренный анемический синдром, который развивается или усиливается в холодное время года и практически исчезает летом. Желтуха, как правило, слабо выражена и наблюдается в холодную пору

года. В этот же период появляется уробилинурия и отмечается потемнение мочи. У многих больных обнаруживается увеличение печени и селезенки.

Длительные переохлаждения приводят к развитию гемолитических кризов, которые проявляются болями в поясничной области, высокой температурой тела, выделением мочи темного цвета (в связи с гемоглобинурией), увеличением степени анемии и усилением желтухи.

Лабораторные данные. В крови наблюдается легкая нормохромная анемия с ретикулоцитозом, лейкоциты и тромбоциты в норме. Характерной особенностью анемии является аутоагглютинация эритроцитов при комнатной температуре. Это затрудняет приготовление мазка периферической крови, подсчет количества эритроцитов, определение группы крови, и обуславливает повышение СОЭ (характерный признак заболевания). Агглютинация обратима и исчезает при помещении крови в термостат при температуре 37°C.

В биохимическом анализе крови отмечается умеренная билирубинемия за счет непрямой фракции, повышено содержание свободного гемоглобина и γ -глобулинов.

В моче в период обострения обнаруживается белок, уробилин, гемоглобин (нечастый признак).

При серологическом исследовании крови определяются холодовые АТ класса IgM. Титр колеблется от 1:128 до 1:128 000 и выше. Холодовые АТ типа IgM могут обнаруживаться и в норме, но в титре 1:4 и только при температуре 4°C.

Течение заболевания хроническое. Гемолитические кризы бывают редко. Выздоровление при идиопатической форме не наблюдается. Трудоспособность больных постепенно снижается.

АИГА с двухфазными холодовыми агглютинидами (пароксизмальная холодовая гемоглобинурия) обусловлена появлением двухфазных холодовых антител Доната-Ландштейнера, относящихся к классу IgG, вызывающих гемолиз эритроцитов с участием системы комплемента. Гемолиз протекает в две фазы – сначала при низкой температуре происходит фиксация АТ и компонентов комплемента C_{1q} и C₄ на поверхности эритроцитов (холодовая фаза), а затем при нормальной температуре тела – фиксация на поверхности эритроцитов C₂-C₉ и гемолиз (тепловая фаза). Первая фаза наблюдается при охлаждении тела больного, а вторая фаза (гемолиз) наступает при переходе пациента в теплое помещение. Комплекс «эритроцит больного+холодовое АТ» нестабилен, легко разрушается при переходе в теплое помещение, при этом АТ поступают в плазму. Однако на эритроцитах остаются фиксированные компоненты комплемента и они вызывают гемолиз, который является преимущественно внутрисосудистым, но может происходить также в селезенке, печени, костном мозге. Гемолиз происходит под влиянием В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов-киллеров, макрофагов.

АИГА данного вида может быть первичной (идиопатической), вторичной (при третичном сифилисе, вирусных респираторных инфекциях, кори, эпидемическом паротите).

В типичных случаях заболевания вскоре после переохлаждения появляется головная боль, боли в ногах и пояснице, «ломота в теле», озноб, повышается температура тела, рвота, а спустя несколько минут (часов) появляется черная моча – важнейший признак заболевания. Это характеризует развитие гемолитического криза. Во время криза появляется желтушность кожи, увеличиваются печень и селезенка, иногда наблюдается синдром Рейно и холодная крапивница. Криз продолжается 2-3 дня, сопровождается анемией. Спровоцировать внутрисосудистый гемолиз можно искусственно, опустив стопы или ладони в ледяную воду.

Лабораторные данные. В крови во время криза определяется нормохромная анемия с ретикулоцитозом, повышение СОЭ. Вне криза уровень гемоглобина может нормализоваться. В отличие от холодовой АИГА аутоагглютинации эритроцитов не происходит. В биохимическом анализе крови в период криза повышен уровень непрямого билирубина, содержание свободного гемоглобина и уровня γ -глобулинов. В моче во время криза определяется свободный гемоглобин и гемосидерин, протеинурия. Вне криза моча в норме.

При серологическом исследовании крови выявляются двухфазные холодовые гемолизины. Для их обнаружения сыворотку больного с эритроцитами донора или больного помещают в холодильник – при температуре 0-15⁰С гемолизины фиксируются на поверхности эритроцитов. Затем эритроциты помещают в термостат при температуре 37⁰С, где происходит их гемолиз.

Дифференциальный диагноз АИГА проводят с заболеваниями, протекающими с элементами гемолиза (возможно сочетание АИГА с врожденными и другими видами анемий):

- В12-дефицитной анемией;
- пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ);
- наследственной сфероцитарной гемолитической анемией и другими наследственными гемолитическими анемиями;
- тромботической тромбоцитопенической пурпурой;
- маршевой гемоглобинурией;
- болезнью Вильсона (встречается дебют с гемолитического синдрома);
- несовместимыми трансфузиями эритроцитов (в частности, без учета резус-фенотипа);
- гетероиммунными гемолитическими анемиями (пенициллины, сульфаниламиды, вирусные и некоторые бактериальные инфекции);
- гемолитико-уремическим синдромом (выявление Шига-токсина и др.).

Тактика лечения АИГА зависит в первую очередь от серологической разновидности и остроты гемолитического криза. При лечении криза первичной и вторичной АИГА принципиальных различий нет. Наибольшие успехи достигнуты в лечении самой распространенной формы АИГА — с положительной прямой пробой Кумбса, вызванной неполными тепловыми агглютинидами.

В качестве первой линии терапии АИГА применяются кортикостероиды. Начальная доза преднизолона 1 мг/кг в сутки из расчета внутрь в течение 3-4 недель. Увеличение дозы преднизолона до 2 мг/кг/сут (90-160 мг/сут) не улучшает результаты лечения, приводя к быстрому развитию характерных тяжелых осложнений (кушингоид, стероидные язвы, артериальная гипертензия, угревая сыпь с формированием гнойничков на коже, бактериальные инфекции, сахарный диабет, остеопороз, венозные тромбозы). Первый гемолитический криз, как правило, удается купировать. В течение двух недель прекращается падение гемоглобина, исчезает гипертермия. Через 3—4 недели уровень гемоглобина может достигнуть нормы.

Снижение дозы преднизолона начинают по 5—10 мг за 2—3 дня и продолжают до тех пор, пока суточная доза не достигнет 25-30 мг. Далее отмена препарата проводится значительно медленнее — по 2,5 мг за 5-7 дней. После достижения дозы ниже 10-15 мг должен сохраняться замедленный темп отмены. Такая тактика предполагает прием преднизолона в течение 3-4 месяцев. При меньшей продолжительности поддерживающей терапии возможен рецидив гемолиза. Стойкой ремиссии достигают только у 7—22% пациентов.

Возможно назначение пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 500-1000мг/сут. или дексаметазоном (40мг/кг/сут) в течение 3-5 дней. Пульсовые трехдневные введения метилпреднизолона значительно увеличивают частоту ремиссий и уменьшают риск осложнений по сравнению со стандартным режимом гормонотерапии. Пульс-терапию ГКС чаще используют при СКВ и других коллагенозах.

Если АИГА впервые проявляется не гемолитическим кризом, а умеренным снижением гемоглобина до 70-80 г/л с удовлетворительным общим состоянием, то применяют малые дозы преднизолона (30-60 мг/сут).

Вторая и третья линии терапии АИГА

Спленэктомия назначается при частых рецидивах гемолитических кризов, тяжелом течении заболевания, непродолжительном эффекте от лечения ГКС, невозможности использования ГКС (при язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки, сахарном диабете, гипертонической болезни), а также в случае отсутствия ремиссии в течение 1-2 лет при других видах лечения.

Относительные противопоказания к спленэктомии:

- длительный прием высоких доз преднизолона к моменту принятия решения;
- тяжелые инфекционные осложнения;
- высокий тромбогенный риск (антифосфолипидный синдром, возраст более 70 лет, тромбоэмболии в анамнезе, мерцательная аритмия);
- комплексная соматическая патология;
- внутрисосудистый вариант гемолиза.

Предоперационная подготовка при острых формах АИГА требует заместительных трансфузий отмытых эритроцитов. При титре прямой пробы Кумбса более 1:4 всегда надо проводить индивидуальный подбор донорской крови.

В послеоперационном периоде частым осложнением является аспленический тромбоцитоз, достигающий максимума к 6-21-му дню ($500\text{--}1800 \times 10^9 / \text{л}$). Персистирующий тромбоцитоз отмечается у всех пациентов с сохраняющейся анемией. Последствия тромбоцитоза — тромбозы портальной системы и собственных вен печени, мест установки венозных катетеров, вен нижних конечностей и ТЭЛА. Эти осложнения ожидаемы при высоком тромбогенном риске.

При гипертромбоцитозе в раннем послеоперационном периоде назначают как дезагреганты (препараты ацетилсалициловой кислоты, 100 мг 1-2 раза в сутки, и/или клопидогрел, начиная со 150-300 мг/сут в течение 1-3 дней, затем 37,5—75 мг/сут), так и низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах. Длительная субфебрильная температура, не реагирующая на антибиотики, — частый спутник нераспознанного венозного тромбоза. При диагностике тромбоза портальной системы (доплерография сосудов брюшной полости) или другого венозного тромбоза рекомендуется круглосуточное введение гепарина со скоростью 1000 ед/ч (24 000 ед/сут) инфузоматом, под контролем коагулограммы. При сохраняющейся гиперкоагуляции доза гепарина может быть повышена до 1500—1800 ед/ч, при этом необходимо определение уровня антитромбина III. Гепарин вводят непрерывно, в течение 3—4 недель с обязательным контролем количества тромбоцитов (возможна гепарин-индуцированная тромбоцитопения). В последующем переходят на низкомолекулярный гепарин (например, надропарин, 0,6—1,2 мл/сут, или эноксапарин, 40—80 мг/сут), а в дальнейшем на варфарин, 5 мг в день, под контролем МНО.

Иммуносупрессивная терапия и цитостатические препараты назначают пациентам пожилого возраста (первая или вторая линия терапии) и пациентам с рецидивирующими АИГА в качестве третьей линии терапии. Как правило, применяют циклофосфамид, азатиоприн, меркаптопурин или тиогуанин, редко — при холодовой АИГА — винкристин и хлорамбуцил. На начальном этапе лечения рецидива гемолиза возможно их сочетание с глюкокортикоидами, которые постепенно отменяют в течение 2—4 недель.

Перспективная терапия второй—третьей линии

Для лечения АИГА используют ритуксимаб (моноклональные АТ против АГ лимфоцитов CD20) в дозе 375 мг/м^2 в неделю в течение 4-х недель. Частота достижения ремиссий при данном лечении достигает 55—80%. Важно отметить, что положительный эффект достигается не только у больных АИГА с тепловыми агглютинидами, но и при формах АИГА с наличием холодовых агглютининов. Нежелательные явления при терапии ритуксимабом (одышка, диспепсия, слабость, бессонница) встречались реже (3,3—13,3% случаев), чем при альтернативной терапии (13,3—16,7% случаев). Значимых осложнений при введении препарата не наблюдали.

Преимущество терапии ритуксимабом заключается в возможности прекращения поддерживающего лечения. Кроме того, у взрослых пациентов не отмечалось увеличения частоты инфекционных осложнений, хотя описаны случаи обострений вирусных гепатитов В и С. Нетяжелые бактериальные

инфекции возникали только у 16% пациентов и всегда купировались назначением антибиотиков, а у детей, согласно мировой практике, — введением иммуноглобулина.

Надо помнить, что ритуксимаб проникает через плаценту и в полной мере воздействует на В-лимфоциты плода. В период беременности для купирования гемолиза при АИГА разрешены преднизолон, два иммунодепрессанта — азатиоприн и циклоспорин.

Методом выбора при лечении холодовой АИГА является плазмаферез, что снижает уровень АТ и обеспечивает улучшение состояния больных. ГКС в этом случае не дают положительный эффект, их применяют в меньших дозах (15-25 мг/сут.), спленэктомия тоже не показана, т.к. секвестрация эритроцитов происходит в основном в печени и сосудистом русле. Прогноз лучше, в большинстве случаев они не теряют работоспособности.

К гемотрансфузиям при АИГА подходят с большой осторожностью, т.к. в результате переливания крови может усиливаться гемолиз не только собственных эритроцитов, но и перелитых донорских эритроцитов, при выраженной анемии переливают отмывые эритроциты, подобранные по непрямой пробе Кумбса.

Критерии ответа на терапию при АИГА:

– *Критерии ремиссии:* полное восстановление показателей гемограммы (уровня гемоглобина > 120 г/л, ретикулоцитов $< 20\%$), уровня непрямого билирубина и активности ЛДГ продолжительностью не менее 2 месяцев.

– *Критерии частичной ремиссии:* гемоглобин > 100 г/л, доля ретикулоцитов менее двух норм, уровень непрямого билирубина 25 мкмоль/л и ниже в течение не менее 2 месяцев.

– *Отсутствие ответа* на терапию констатируют при незначительной положительной динамике или ответе на терапию продолжительностью менее 1 месяца.

Ошибки и необоснованные назначения:

– Гипердиагностика АИГА при отрицательной пробе Кумбса

– Назначение преднизолона при гемолитической анемии с недоказанной аутоиммунной природой

– Проведение пробного курса ГКС до начала обследования больного, неадекватно низкие дозы и длительная бесконтрольная терапия преднизолоном и иммунодепрессантами

– Терапия преднизолоном дольше 4 месяцев при отсутствии ремиссии

– Отсутствие контроля за уровнем тромбоцитов, и учета тромботического риска после спленэктомии

Тестовые задания:

1. К симптомам анемии относятся:
 - 1) одышка, бледность;
 - 2) кровоточивость, боли в костях;
 - 3) увеличение селезенки, лимфатических узлов.

2. Повышение уровня ретикулоцитов в периферической крови характерно для:
 - 1) хронической железодефицитной анемии;
 - 2) апластической анемии;
 - 3) аутоиммунной гемолитической анемии

3. В организме взрослого человека содержится:
 - 1) 2-5 г железа;
 - 2) 1-2г железа;
 - 3) 4-5 г железа.

4. Признаками дефицита железа являются:
 - 1) выпадение волос, ломкость ногтей;
 - 2) иктеричность склер;
 - 3) увеличение печени;
 - 4) парестезии.

5. Препараты железа назначаются:
 - 1) на срок 1-2 недели;
 - 2) на 2-3 месяца;
 - 3) на 5-6 месяцев.

6. Гипохромная анемия:
 - 1) может быть только железодефицитной;
 - 2) возникает при нарушении синтеза порфиринов;
 - 3) может быть мегалобластной.

7. Гипорегенераторный характер анемии указывает на:
 - 1) наследственный сфероцитоз;
 - 2) аплазию кроветворения;
 - 3) недостаток железа в организме;
 - 4) аутоиммунный гемолиз.

8. Для железодефицитной анемии характерны:
 - 1) гипохромия, микроцитоз, сидеробласты в стернальном пунктате;
 - 2) гипохромия, микроцитоз, мишеневидные эритроциты;
 - 3) гипохромия, микроцитоз, повышение железосвязывающей способности сыворотки;
 - 4) гипохромия, микроцитоз, понижение железосвязывающей способности сыворотки;
 - 5) гипохромия, микроцитоз, положительная десфераловая проба.

9. Если у больного имеется гипохромная анемия, сывороточное железо-2,3г/л, ОЖСС-30 мкмоль/л, то у него:

- 1) железодефицитная анемия;
- 2) сидероахрестическая анемия;
- 3) талассемия.

10. После спленэктомии при наследственном сфероцитозе:

- 1) в крови не определяются сфероциты;
- 2) возникает тромбоцитоз;
- 3) возникает тромбоцитопения.

11. У больного имеется анемия, повышение уровня билирубина за счет непрямой фракции и увеличение селезенки. Можно предположить всё, кроме:

- 1) наследственный сфероцитоз;
- 2) апластическую анемию;
- 3) В₁₂-дефицитную анемию;
- 4) аутоиммунную гемолитическую анемию.

12. Клиническими проявлениями фолиеводефицитной анемии являются:

- 1) головокружение, диспепсические проявления;
- 2) парестезии;
- 3) признаки фуникулярного миелоза.

13. Внутрисосудистый гемолиз:

- 1) никогда не происходит в норме;
- 2) характеризуется повышением уровня непрямого билирубина;
- 3) характеризуется повышением уровня прямого билирубина;
- 4) характеризуется гемоглобинурией.

14. Наиболее информативным методом диагностики аутоиммунной гемолитической анемии является:

- 1) определение осмотической резистентности эритроцитов;
- 2) прямая проба Кумбса;
- 3) непрямая проба Кумбса;
- 4) определение комплемента в сыворотке.

15. Для диагностики В₁₂-дефицитной анемии достаточно выявить:

- 1) гиперхромную, гипорегенераторную, макроцитарную анемию;
- 2) гиперхромную, гипорегенераторную, макроцитарную анемию и атрофический гастрит;
- 3) гиперхромную, гипорегенераторную, макроцитарную анемию с определением в эритроцитах телец Жолли и колец Кебота;
- 4) гиперхромную, гипорегенераторную, макроцитарную анемию;
- 5) мегалобластический тип кроветворения.

16. При лечении витамином В₁₂:

- 1) обязательным является сочетание его с фолиевой кислотой;
- 2) ретикулоцитарный криз наступает через 12-24 часа после начала лечения;
- 3) ретикулоцитарный криз наступает на 5-8 день после начала лечения;
- 4) всем больным рекомендуется проводить гемотрансфузии.

17. Внутренний фактор Кастла:

- 1) образуется в фундальной части желудка;
- 2) образуется в двенадцатиперстной кишке;
- 3) образуется в печени.

18. Если у больного появляется черная моча, то можно думать:

- 1) об апластической анемии;
- 2) о внутрисосудистом гемолизе;
- 3) о наследственном сфероцитозе.

19. После спленэктомии у больного с АИГ А:

- 1) серьезных осложнений не возникает;
- 2) может возникнуть тромбоцитопенический синдром;
- 3) могут возникнуть тромбозы легочных и мезентериальных сосудов;
- 4) не бывает повышения уровня тромбоцитов выше 200.000.

20. Клиническими проявлениями фолиеводефицитной анемии не являются:

- 1) головокружение, слабость;
- 2) тошнота, нарушения стула;
- 3) признаки фуникулярного миелоза;
- 4) бледность кожи, иктеричность склер

Ответы к тестовым заданиям

01-1	06-2	11-2	16-3
02-3	07-2	12-1	17-1
03-1	08-3	13-4	18-2
04-1	09-1	14-2	19-3
05-3	10-2	15-5	20-3

Ситуационные задачи

Задача № 1

Больная А., 30 лет, поступила с жалобами на слабость, головокружение, шум в ушах, мелькание мушек перед глазами, одышку при физической нагрузке, склонность к употреблению в пищу мела.

В анамнезе: аденометриоз с гиперполименореей, хронический пиелонефрит.

Объективно: кожа и видимые слизистые оболочки бледные. Симптом «синих склер». Ногти деформированы, ломкие. Язык чистый, влажный, кариозные зубы в ротовой полости. Имеются заеды в углах рта. Периферические лимфоузлы не пальпируются. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, выслушивается систолический шум на верхушке сердца. ЧСС 84 в минуту. АД 110/60 мм рт. ст. Печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания по поясничной области слабо положительный слева.

Анализ крови: Hb 72 г/л, эр. $2,8 \times 10^{12}/л$, ЦП 0,6, ретикулоциты $1,3\%$, тромбоциты $180 \times 10^9/л$, лейкоц. $4,2 \times 10^9/л$, п/я-6%, с/я-51%, лимф. 40%, мон.-3% , СОЭ-15 мм/ч. Мазок – анизоцитоз, пойкилоцитоз, гипохромия эритроцитов.

Содержание железа в сыворотке крови – 6,0 мкмоль/л, ОЖСС – 86,4 мкмоль/л, насыщение трансферрина – 9,0%, ферритин 10мкг/л.

1. Клинический диагноз?
2. Необходимые дообследования.
3. Лечение и профилактика.

Задача № 2

Больной 45 лет, агроном, поступил в клинику с жалобами на слабость, головокружение, одышку при незначительной физической нагрузке, сердцебиение, геморрагические высыпания на коже туловища, желудочное кровотечение.

Около 2-х недель назад участвовал в обработке посевов сельхозкультур инсектицидами, после этого отмечалась рвота кофейной гущей, а затем стали нарастать перечисленные выше симптомы. Госпитализирован.

Объективно: Состояние тяжелое. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, с сероватым оттенком, геморрагические высыпания смешанного типа на коже туловища и конечностей. Отеков нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. В легких дыхание ослабленное, единичные влажные хрипы в нижних отделах с обеих сторон. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 100 в минуту. АД 90/60 мм рт. ст. Печень не увеличена. Селезенка: длинник 10 см, поперечник 4 см.

Анализ крови: Нв 67 г/л., эр. $2,35 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель 1,0, лейкоц. $1,0 \times 10^9/л$, э. 0 %, п. 11 %, с. 36 %, лимф. 50 %, мон. 10 %, ретикулоциты 0 ‰, тромбоциты $48,0 \times 10^9/л$, СОЭ – 51 мм в час. Проба Кумбса отрицательная.

1. Предварительный диагноз?
2. Перечислите методы обследования.
3. Принципы и методы лечения.
4. Как проводится гемостатическая терапия?
5. Требуется ли антибактериальная терапия?

Задача № 3

Больная С., 49 лет, поступила с жалобами на снижение аппетита, ощущение тяжести в эпигастральной области, жжение в языке, жидкий стул, одышку и сердцебиение при незначительной физической нагрузке, головокружение, шум в ушах, онемение ног и рук, выраженную общую слабость.

Из анамнеза заболевания: Больной себя считает в течение 1года, когда обратила внимание на слабость, повышенную утомляемость. В то время к врачам не обращалась. Последние 2 месяца к перечисленным жалобам присоединились головная боль, шум в ушах, нарастающая одышка, парестезии, жжение в языке, диспепсические расстройства.

Объективно: пониженного питания, кожа бледная, с лимонно-желтым оттенком, склеры субиктеричные. Язык ярко-красный с трещинами, сосочки сглажены. Слизистые оболочки полости рта бледные, явления афтозного стоматита. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Границы относительной сердечной тупости смещены влево на 1,5 см, систолический шум на верхушке. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Число сердечных сокращений 104 в минуту. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Печень: размеры по Курлову – 14x11x9 см, при пальпации мягкая, безболезненная. Селезенка не пальпируется, перкуторно ее размеры: длинник 10 см, поперечник 8 см.

Анализ крови: Нв 65 г/л, эр. $1,8 \times 10^{12}/л$, ЦП 1,4, ретикулоциты 0,1%, тромбоциты $100 \times 10^9/л$, лейкоц. $2,5 \times 10^9/л$, п/я 10%, с/я 46%, лимф. 40%, мон. 4%, СОЭ 10 мм/ч. В мазке крови резко выраженный макроанизоцитоз, эритроциты с ядерными дериватами (кольца Кебота, тельца Жолли) и базофильной пунктацией.

1. Поставьте предварительный диагноз.
2. Назначьте необходимые обследования.
3. Назначьте лечение.
4. Возможна ли терапия до уточнения вида анемии?
5. Как долго проводится поддерживающая терапия?

Задача № 4

Больной Х., 56 лет, маляр. После проведения лакокрасочных работ через сутки почувствовал резкую слабость, одышку при незначительной физической нагрузке, появилось желтушное окрашивание кожи и склер, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Ранее подобных проявлений не отмечалось. Обратился к врачу.

Объективно: Общее состояние средней степени. Кожные покровы желтушные, склеры иктеричны. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 100 в минуту. АД 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Селезенка: длинник 16 см, поперечник 8 см. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Моча (со слов больного) насыщенно-желтого цвета.

Анализ крови: Нв 64 г/л., эр. $2,0 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,96, лейкоц. $4,4 \times 10^9/л$, э. 1 %, баз. 2%, п. 14 %, с. 48 %, лимф. 27 %, мон. 8 %, ретикулоциты 29 %, тромбоциты $180,0 \times 10^9/л$, СОЭ – 64 мм в час. Билирубин общий 48,8 мкмоль/л (прямой – 6,5 мкмоль/л, непрямой – 42,3 мкмоль/л).

1. Предварительный диагноз?
2. Назначьте необходимые обследования для уточнения диагноза.
3. Назначьте лечение.
4. Можно ли проводить гемотрансфузии данному пациенту и почему?

3. Дифференциальная диагностика лейкозов, принципы лечения

3.1 Острые лейкозы

Лейкозы – это опухолевые заболевания системы крови с первичным поражением костного мозга и последующей генерализацией процесса.

В основу классификации лейкозов положены морфологические и цитохимические особенности клеток, составляющих субстрат опухоли. Если субстратом лейкоза являются незрелые (бластные) клетки, то данные формы обозначаются как острые лейкозы. При хронических лейкозах пролиферируют созревающие и зрелые клетки.

Острые лейкозы (ОЛ) – гетерогенная группа злокачественных заболеваний системы крови, происходящих из клеток-предшественниц гемопоэза и характеризующиеся исходным поражением костного мозга, вытеснением нормального кроветворения и вовлечением различных органов и систем организма (ЦНС, яички, лимфатическая ткань любой локализации).

Классификация острых лейкозов

Согласно франко-американо-британской (FAB)-классификации ОЛ разделены по морфоцитохимическим параметрам на 2 группы: миелоидные (нелимфобластные) и немиелоидные (лимфобластные).

Миелоидные формы (ОМЛ) делятся на следующие морфоцитохимические варианты:

- М₀ – с минимальной дифференцировкой,
- М₁ – миелобластный без созревания,
- М₂ – миелобластный с созреванием,
- М₃ – промиелоцитарный,
- М₄ – миеломонобластный,
- М₅ – монобластный,
- М₆ – эритромиелоз,
- М₇ – мегакариобластный.

Лимфобластные формы (ОЛЛ) делят на 3 подгруппы:

- L₁ – микрогранулярный,
- L₂ – со средними гранулами,
- L₃ – макрогранулярный.

Классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2016)

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) подразделяются на клинико-патологические группы в зависимости от их цитогенетических и молекулярно-генетических особенностей:

– ОМЛ с устойчиво выявляемыми генетическими аномалиями (t(8;21)(q22;q22); Острый промиелоцитарный лейкоз с t(15;17)(q22;q12); ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13;q13); ОМЛ с BCR/ABL);

- ОМЛ с генными мутациями (ОМЛ с мутированным геном *NPM1*; ОМЛ с биаллельной мутацией гена *CEBPA*; ОМЛ с мутированным геном *RUNX1*);
- ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией;
- Миелоидные неоплазии, связанные с предшествующей химиотерапией (ХТ);
- ОМЛ, по-другому не специфицированные (ОМЛ с минимальной дифференцировкой, ОМЛ без созревания, ОМЛ с созреванием, миеломонобластный, монобластный, эритромиелоз, мегакариобластный, ОЛ из базофилов, острый миелофиброз);
- Миелоидная саркома (экстрамедуллярная миелоидная опухоль);
- Миелоидные опухоли, связанные с синдромом Дауна;
- Острые лейкозы неопределенной линии дифференцировки (Острый недифференцированный лейкоз; Острый лейкоз смешанного фенотипа и др.)

Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) рассматриваются в разделе опухолей из предшественников Т- и В-лимфоцитов:

- лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток;
- лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток

Эпидемиология заболевания

ОМЛ заболевают в среднем 3–5 человек на 100 тыс. населения в год. При этом заболеваемость резко возрастает в возрасте старше 60 лет и составляет 12–13 случаев на 100 тыс. населения у лиц в возрасте старше 80 лет. Медиана возраста этого заболевания составляет 65 лет.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является самой распространенной опухолью кроветворной ткани у детей, составляя 30% всех злокачественных опухолей детского возраста. Максимальные значения заболеваемости приходятся на детский возраст (60% больных ОЛЛ моложе 20 лет). У пациентов моложе 15 лет ОЛЛ диагностируется в 75% случаев всех ОЛ. Пик заболеваемости ОЛЛ приходится на возраст 3-4 года, затем частота его снижается, и второй подъем отмечается в возрасте 50-60 лет.

Этиология и патогенез заболевания. ОЛ является следствием повреждения (мутации) в генетическом материале кроветворной клетки. В результате этого нарушается контроль за клеточным циклом, изменяется процесс транскрипции и продукции ряда ключевых белков. Вследствие бесконтрольной пролиферации в отсутствие дифференцировки происходит накопление патологических клеток. Патогенез ОЛ связан с генетическими поломками, это часто подтверждается обнаружением различных хромосомных aberrаций (транслокаций, делеций, инверсий и т. д.). В большинстве случаев конкретная причина возникновения ОЛ остается неизвестной. Однако существует несколько предрасполагающих факторов, которые значительно увеличивают риск развития этого заболевания. К лейкемогенным факторам относятся ионизирующая радиация, химио- и радиотерапия по поводу других опухолей, химические вещества, курение, электромагнитные волны. Риск развития вторичного ОЛ наиболее высок в период от 2 до 9 лет после завершения предшествующей химиотерапии. В 85 % случаев вторичные лейкозы возникают в сроки до 10 лет от окончания лечения.

Клиническая картина острого лейкоза. Дебют ОЛ может быть острым с повышением температуры тела, резкой слабостью, интоксикацией, кровоточивостью, тяжелыми инфекциями. Однако нередко диагноз устанавливают случайно при профилактическом осмотре или в случае госпитализации пациента по поводу анемии неясного генеза.

В развернутой стадии ОЛ выделяют несколько синдромов:

1) гиперпластический. Возникают проявления опухолевой пролиферации (чаще при ОЛЛ). Проявляется лимфаденопатией, гепато - и/или спленомегалией, отмечаются лейкемиды кожи, гиперплазия миндалин, десен, нейролейкемия;

2) интоксикационный. Отмечаются проявления опухолевой интоксикации (лихорадка, похудание, ночные поты, слабость, анорексия, разбитость, общая астенизация);

3) анемический (угнетение эритроидного ростка в костном мозге). Проявляется признаками гипоксии органов и тканей (слабость, головокружение, одышка при нагрузке, шум в ушах, сердцебиение, мелькание «мушек» перед глазами и т.д.);

4) геморрагический. Возникает вследствие угнетения мегакариоцитарного ростка костного мозга и нарушения выработки факторов свертывания в печени. Отмечаются кровоизлияния в кожу петехиального и гематомного типа, в слизистые оболочки, кровотечения различной локализации, может быть кровоизлияние в головной мозг. Особенно тяжелые геморрагические проявления, вплоть до развития синдрома ДВС наблюдаются при остром промиелоцитарном лейкозе.

5) инфекционные осложнения различной этиологии и локализации в дебюте заболевания выявляются обычно при прогностически неблагоприятных вариантах ОЛ (гиперлейкоцитоз, массивная органомегалия, исходная лейкопения).

Нейролейкемия возникает вследствие внутричерепной гипертензии и специфической инфильтрации вещества головного и/или спинного мозга и его оболочек опухолевыми клетками. Нейролейкемия характеризуется менингеальным и гипертензивным синдромами: отмечается постоянная головная боль, возможна рвота, вялость, выявляется отек дисков зрительных нервов, могут быть нистагм, косоглазие, диплопия, другие признаки поражения черепно-мозговых нервов, выявляются ригидность затылочных мышц, симптом Кернига. При метастазировании лейкозных клеток в паутинную и мягкую мозговые оболочки спинного мозга могут развиваться чувствительные и двигательные нарушения (парестезии, парезы нижних конечностей, нарушение функции тазовых органов). При ОМЛ нейролейкемия довольно редка в дебюте болезни, чаще всего нейролейкемия развивается при ОЛЛ, а также миеломоно- и монобластных вариантах ОЛ.

Лабораторная диагностика ОЛ основывается на обнаружении бластных клеток в крови и/или пунктате костного мозга. При обнаружении в костном мозге более 20% бластных клеток выставляется диагноз острого лейкоза.

В клиническом анализе крови отмечаются анемия и тромбоцитопения различной степени. Количество лейкоцитов может колебаться в широких пределах (нормальное, пониженное или повышенное). В лейкоцитарной формуле обнаруживаются бластные клетки, а между бластами и зрелыми гранулоцитами отсутствуют промежуточные формы клеток нейтрофильного ряда (так называемый лейкоемический провал или «зияние»). СОЭ в начале заболевания может быть в пределах нормы, в дальнейшем – СОЭ повышена.

В миелограмме при остром лейкозе определяется более 20% бластных клеток, угнетение всех нормальных ростков кроветворения. При малопрцентном остром лейкозе (в основном в пожилом и старческом возрасте) количество бластных клеток может быть небольшим (10-20% в костном мозге).

Вариант заболевания *устанавливают с помощью морфоцитохимических реакций (приложение, рис 9).* Используют реакции на миелопероксидазу (myeloperoxidase, МРО) или судановый чёрный, неспецифическую эстеразу (альфа-нафтилацетатэстеразу, подавляемую или нет фторидом натрия) и PAS (Periodic Acid Schiff – шифф-йодную кислоту). Обнаружение МРО в 3 % бластных клеток и более указывает на миелоидную линию дифференцировки. Окраска судановым черным аналогична МРО, но является менее специфичной. Неспецифическая эстераза имеет высокую диффузную или гранулярную цитоплазматическую активность в монобластах и промоноцитах, которая должна подавляться полностью или значительно фторидом натрия. PAS-реакция в миелобластах определяется в диффузном виде, в монобластах и промоноцитах – в диффузно-гранулярном, в эритробластах – в виде гранул или блоков (табл. 7).

Таблица 7

Цитохимическая характеристика лейкозов

ОЛ	Перокси- даза	Судан	Кисл. Фосфо- таза	PAS (гликоген)	Альфа- нафтил эстераза	Хлор- ацетат эстераза	Кисл. Муко-поли- сахариды
Лимфобласт- ный	---	---	+	+ глыбки	+ глыбки	---	---
Миелобласт- ный	+	+	+	+ диффузно	+	+	---
Монобласт- ный	---	+ слабо	+ сильно	+ слабо	+ гасится NaF	---	---
Миеломоно- бластный	±	±	+	+ диффузно	+ частично гасится NaF	±	---
Недифферен- цированный	---	---	---	---	---	---	---
Промиелоци- тарный	+	+	+ слабо	+ диффузно	+	+	+
Эритромие- лоз	---	---	+	+ глыбки или диффузно	---	---	---

Также необходимо проведение *иммунофенотипического (ИФТ) исследования костного мозга*. Для подтверждения миелоидной направленности опухолевых клеток необходимо оценить экспрессию миелоидных антигенов. Миелопероксидаза – специфический маркер миелоидной линии, это лизосомальный фермент гранулоцитов. К менее специфичным миелоидассоциированным антигенам относятся CD11b, CD11c, CD13, CD15, CD16, CD33, CD64, CD65, CD66b, лизоцим (табл. 8). Ключевые маркеры для диагностики ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов: CD19+ и CD79a+. Ключевые маркеры для ОЛЛ из предшественников Т-лимфоцитов: CD3+ и CD7+. В ряде случаев бластные клетки имеют одновременно лимфоидные и миелоидные маркеры. По классификации ВОЗ (2016) эти случаи определяются как смешанный фенотип острых лейкозов (В-/миелоидный, Т-/миелоидный).

Таблица 8

Иммунофенотипирование по FAB

Морфологические типы острого лейкоза	Характерные иммунологические фенотипы
Острый недифференцируемый лейкоз M0	MPO+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD34+, CD117+, CD7-/+, TdT-/+
Острый миелобластный лейкоз без созревание бластов M1	MPO+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD34+ (слабее, чем при M0), CD117+, CD7-/+, TdT-/+, CD15-/+
Острый миелобластный лейкоз с созреванием бластов M2	MPO+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD117+, CD34+, TdT-/+, CD15+, CD65+/-, CD11b+/-
Острый промиелоцитарный лейкоз (M3)	MPO+, HLA-DR-, CD13+, CD33+, CD117-/+, CD15+, CD2-/+
Острый миеломоноцитарный лейкоз (M4)	MPO+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD117-/+, CD15+, CD14-/+, CD34-/+, CD38+, CD4-/+, CD11b+/, CD64+
Острый монобластный лейкоз (M5)	MPO+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD117-/+, CD15+, CD14-/+, CD36+, CD11b+/-, CD11c, CD4-/+
Острый эритролейкоз (M6)	MPO+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD117-/+, CD34-/+, CD38+, CD71+, CD235+ (гликофорин A)
Острый мегакариобластный лейкоз (M7)	MPO+, HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD117-/+, CD34-/+, CD38+, CD61+, HLA-DR+/-, CD41+, CD42b+

Клинический протокол диагностики и лечения ОМЛ у взрослых. Протокол №6 от 9 июля 2015 года

Всем пациентам при первичной диагностике ОЛ рекомендуется *цитогенетическое исследование (кариотип) костного мозга* в целях выявления аномалии кариотипа (приложение, рис. 10) и стратификации пациентов по группам риска, а также для определения тактики лечения (решение вопроса о возможности раннего проведения алло-ТГСК). Хромосомные аномалии выявляются примерно у половины пациентов с ОМЛ. Структурные аномалии при ОЛЛ встречаются значительно чаще (транслокации, гиперплоидия, гипоплоидия).

Всем пациентам рекомендуется выполнить *спинномозговую пункцию с серологическим исследованием ликвора* в целях диагностики нейролейкемии и нейропрофилактики. Нейролейкемию диагностируют при обнаружении в спинномозговой жидкости, полученной при первой диагностической люмбальной пункции, любого количества бластных клеток при любом цитозе или цитоза 15/3 и более (т.е. более 5 клеток в 1 мкл).

Лечение острого лейкоза включает несколько принципов:

1 – этапность. Четыре этапа терапии: индукция ремиссии (достижение полной ремиссии), консолидация ремиссии (закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта), профилактика нейролейкемии, поддерживающая терапия (продолжение цитостатического или таргетного воздействия на возможно остающийся опухолевый клон).

2 – программность. Назначаются курсы программной полихимиотерапии (ПХТ) в зависимости от форм ОЛ; монокимиотерапии транс-ретиновой

кислотой при промиелоцитарном варианте. Расчет доз цитостатических препаратов проводится в соответствии с площадью поверхности тела больного.

3 – длительность лечения. В настоящее время при остром лимфоидном лейкозе терапия проводится в течение 2-х лет с момента достижения полной ремиссии. Продолжительность терапии миелоидных форм сокращена до 1 года за счет интенсификации индукции и консолидации ремиссии;

4 – комплексность. Проведение полихимиотерапии должно сопровождаться адекватной и полноценной сопроводительной терапией, включающей антибактериальные и противогрибковые препараты, дезинтоксикационную, заместительную терапию (трансфузии отмытых эритроцитов, тромбомассы, плазмы), ингибиторы протеолиза и мочевой кислоты и другие симптоматические средства. С целью профилактики синдрома лизиса опухоли с первого дня курса ХТ увеличивается объем вводимой жидкости до 3 л/м^2 в сутки со стимуляцией диуреза мочегонными препаратами.

Лечение необходимо проводить в стерильных боксированных палатах, требуется тщательный уход за полостью рта, кожными покровами, регулярная смена нательного и постельного белья. Проводится кварцевание палаты 2 раза в сутки, желательна установка системы очистки воздуха. Все продукты питания должны подвергаться термической обработке.

Основной целью терапии острого лейкоза является достижение полной ремиссии. *Полная клинико-гематологическая ремиссия* – это состояние кроветворной ткани, при котором в пунктате костного мозга обнаруживается 5% и менее бластных клеток при нормальном соотношении всех ростков кроветворения, при количестве нейтрофилов в периферической крови более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, при количестве тромбоцитов более или равном $100 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкемического роста.

Цитогенетическая ремиссия – это полная клинико-гематологическая ремиссия, при этом методами стандартной цитогенетики не выявляются исходные аномалии кариотипа.

У больных острым лейкозом, относящихся к группам высокого риска, одним из этапов лечения является трансплантация стволовых гемопоэтических клеток либо аутологичных (ауто-ТГСК), либо аллогенных (от родственного или неродственного HLA-совместимого донора – алло-ТГСК). В России ауто-ТГСК рассматривается как поздняя высокодозная консолидация чаще всего в лечении Т-клеточных острых лейкозов. В зарубежных исследованиях аутологичная ТГСК рекомендуется у больных в молекулярной ремиссии Ph-позитивного ОЛЛ. Алло-ТГСК является обязательным этапом терапии больных ОЛЛ из группы высокого риска, и ее эффективность связана с формированием постоянного иммунологического контроля за оставшимся после цитостатического воздействия опухолевым клоном (реакции трансплантат против хозяина).

Наиболее грозным *осложнением цитостатической терапии* является развитие цитостатической болезни. К осложнениям цитостатической терапии

относят и отсроченные эффекты, такие, как развитие миокардиодистрофии, легочного фиброза, гепатоцеллюлярной дистрофии.

Цитостатическая болезнь (ЦБ) – полисиндромное заболевание, возникающее в связи с действием на организм цитостатических препаратов и обусловленное гибелью делящихся клеток, в первую очередь костного мозга, эпителия желудочно-кишечного тракта, кожи и её придатков, репродуктивной системы; нередкое проявление – поражение печени.

Клиническая картина заболевания связана с развитием панцитопении (лейкопении вплоть до развития агранулоцитоза, тромбоцитопении и тяжелой анемии). В связи с этим возможны инфекционные осложнения различной локализации и этиологии (бактериальные, вирусные, грибковые), геморрагический синдром. В развернутой картине цитостатической болезни первым обнаруживается оральный синдром – отек слизистой оболочки рта. Дальнейшая динамика орального синдрома зависит от дозы цитостатика: переход в легкий гиперкератоз или язвенный стоматит.

Одним из самых грозных проявлений ЦБ является *некротическая энтеропатия* – острый воспалительный процесс в желудочно-кишечном тракте, обусловленный гибелью клеток его эпителия. Выделяют четыре типа некротической энтеропатии:

1 – ишемический энтероколит. Проявляется ограниченным некрозом слизистой оболочки тонкой кишки.

2 – язвенно-некротическая энтеропатия тонкой и толстой кишки. Отек и множественные эрозии слизистой оболочки, распространение некроза до серозного слоя, возможны перфорация и перитонит.

3 – геморрагическая некротическая энтеропатия. Кровоизлияние в стенку тонкой и толстой кишки со вторичным инфицированием кишечной флорой и развитием язвенно-некротических изменений.

4 – язвенно-некротические изменения полости рта, глотки, пищевода, прямой кишки, заднего прохода и влагалища. Распространенная энтеропатия, особенно II и III типов неизбежно ведет к размножению и расселению кишечной флоры, что может привести к гематрицательной септицемии и развитию эндотоксического шока.

Опасное проявление ЦБ – токсический гепатит. Он начинается обычно без продромального периода – возникает желтуха при стабильном самочувствии, умеренное увеличение печени, повышение уровня трансаминаз и высокая активность щелочной фосфатазы при сравнительно невысокой билирубинемии.

Картина крови при ЦБ характеризуется уменьшением числа лейкоцитов и тромбоцитов, нередко отмечается анемия. Лейкопения может достигать очень низких цифр – $0,1 \times 10^9/\text{л}$ и менее (агранулоцитоз). Отсутствие гранулоцитов ведет к появлению септицемии с высокой температурой, картиной интоксикации. Одним из наиболее частых осложнений агранулоцитоза становится пневмония со скудной клинической симптоматикой, физикальными и рентгенологическими данными (вследствие отсутствия гранулоцитарной инфильтрации очага). Глубокое угнетение тромбоцитопоэза может приводить к

возникновению тяжелого геморрагического синдрома. Могут наблюдаться жизнеугрожающие кровотечения, кровоизлияния в головной мозг.

Лечение. Для предупреждения инфекционных осложнений сразу при снижении количества гранулоцитов и тромбоцитов до критического уровня больных нужно помещать в специальный изолятор и назначать антибактериальные средства широкого спектра действия для профилактики инфекционных осложнений. Палата должна обрабатываться как операционный блок. Обязательна ежедневная смена нательного и постельного белья, обработка кожи антисептиками. При развитии явлений энтеропатии немедленно назначается полное голодание на 2-4 суток. Осуществляется санация слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с помощью неабсорбируемых антибиотиков (ципрофлоксацин, ванкомицин). При повышении температуры тела до фебрильных цифр или обнаружении очагов инфекции необходимо произвести посев флоры на чувствительность к антибиотикам и в тот же день начать антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия. При сохраняющейся лихорадке на фоне антибактериальной терапии необходимо исключить аспергиллез легких (КТ грудной клетки) и назначить специфические противогрибковые препараты (вориконазол, интраконазол, позаконазол). Все медикаменты вводят только внутривенно.

Прогностические факторы подразделены на 2 основные группы:

1-я группа – факторы, основанные на характеристиках пациента и состоянии его общего здоровья. Одним из универсальных, независимых и устойчивых факторов прогноза является возраст (долгосрочные результаты лечения пациентов с ОМЛ в возрасте старше 60 лет значительно хуже). Кроме того, у пациентов пожилого возраста увеличивается частота неблагоприятных цитогенетических аномалий; возрастает частота возникновения ОМЛ из предшествующего МДС; имеются сопутствующие заболевания.

2-я группа – факторы, обусловленные биологическими характеристиками лейкемического клона (объем опухолевой массы, чувствительность бластных клеток к противоопухолевым препаратам, скорость элиминации лейкемических клеток и объем минимальной остаточной болезни (МОБ)).

В среднем 5-летняя общая выживаемость пациентов ОМЛ в возрасте до 60 лет, по данным исследовательских групп, составляет 35–50%, в зависимости от молекулярно-генетических особенностей лейкемии. 5-летняя выживаемость пожилых пациентов с ОМЛ не превышает 10–12%.

Долгосрочный прогноз при остром лимфобластном лейкозе у детей значительно лучше. 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов В-ОЛЛ составляет 90%, при Rh-позитивном ОЛЛ 3-х летняя выживаемость – 80%. В целом 5-летняя общая выживаемость взрослых пациентов с ОЛЛ составляет 45–55 %.

3.2 Хронические миелопролиферативные лейкозы

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, которые характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками дифференцировки, сопровождаются изменением показателей периферической крови.

Миелопролиферативные заболевания включают хронический миелолейкоз (Ph-хромосома+) и Ph-негативные МПЗ (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз).

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – клональное миелопролиферативное заболевание, развивающееся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических стволовых клетках, и характеризующееся усилением пролиферации гранулоцитарного ростка без потери способности к дифференцировке, гиперплазией миелоидной ткани, миелоидной метаплазией кроветворных органов.

Заболеваемость ХМЛ составляет – 0,7-0,8 на 100 000 взрослого населения. Заболевание может быть выявлено в любом возрасте. Медиана возраста у взрослых пациентов составляет 50 лет (от 18 до 82), пик заболеваемости приходится на возраст 50-59 лет, однако значительной является доля молодых больных в возрасте до 40 лет (33%).

Этиология и патогенез

Этиология заболевания не установлена. Обсуждается роль различных факторов - ионизирующего излучения, инфекций, токсинов, однако четкой взаимосвязи не выявлено. В основе патогенеза заболевания - возникновение приобретенной хромосомной аномалии – транслокации t(9;22), так называемой «филадельфийской хромосомы» (Ph-хромосомы) и химерного онкогена BCR-ABL (приложение, рис.11). Продукт гена BCR-ABL представляет собой тирозинкиназу с аномально повышенной активностью, которая регулирует клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз. Повышенная тирозинкиназная активность аномального белка BCR-ABL приводит к повышенному размножению клеток и блокированию апоптоза как механизма клеточного самоуничтожения, в результате чего опухолевое кроветворение постепенно вытесняет нормальные ростки кроветворения. По мере нарастания объема опухолевой массы проявляется клиническая симптоматика, связанная с гиперплазией миелоидной ткани.

Классификация Европейской организации по лечению лейкозов (ELN). В течении ХМЛ выделяют три фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания: хроническую фазу, прогрессирующую (фаза акселерации) и бластный криз (фаза бластной трансформации).

Хроническая фаза (ХФ) является начальной стадией ХМЛ и диагностируется у большинства (до 94%) впервые выявленных больных. Фаза акселерации (ФА) определяется у 3-5% первичных больных ХМЛ и является более продвинутым этапом развития патологического процесса при ХМЛ. Бластный криз (БК) является наиболее агрессивной стадией ХМЛ. Дебют болезни с БК является неблагоприятным прогностическим признаком и

наблюдается у 1-2% больных ХМЛ. Медиана продолжительности жизни больных при БК ХМЛ составляет 6-12 месяцев.

Клиническая картина при ХМЛ в большинстве случаев может характеризоваться бессимптомным течением, начальный период болезни у большинства больных может протекать в течение ряда лет. У большинства больных в ХФ жалобы и клиническая симптоматика отсутствуют, и признаки заболевания на момент установления диагноза могут быть представлены только изменениями в общем анализе крови при выполнении профилактического осмотра или при обращении к врачу по поводу другой патологии. Установлено, что спленомегалия при ХМЛ у 54% больных на момент диагноза не выявляется; у 31% больных размеры селезенки составляют от +1 до +10 см из-под реберной дуги, выраженная спленомегалия (более +10 см из-под реберной дуги) отмечается лишь в 15% случаев.

При ХМЛ возможно наличие следующих клинических синдромов:

1. синдром опухолевой интоксикации (слабость, снижение аппетита, потеря веса, потливость, субфебрильная температура);

2. синдром миелопролиферации (спленомегалия различной выраженности, реже - гепатомегалия; может быть кожный зуд, связанный с базофилией, гипергистаминемией; возможно развитие гиперурикемии, уратового диатеза);

3. анемический синдром (общая слабость, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, бледность кожи и слизистых, тахикардия);

4. тромботические осложнения при гипертромбоцитозе

5. геморрагический синдром, обусловленный тромбоцитопенией

Переход в стадию акселерации характеризуется развитием резистентности к проводимой монотерапии и появлением признаков прогрессирования лейкоза (нарастание лейкоцитоза, увеличение процента незрелых форм гранулоцитов, в том числе процента бластных клеток, повышение количества тромбоцитов или не связанная с лечением тромбоцитопения, базофилия, прогрессирующая спленомегалия, анемия, нарастание симптомов интоксикации). Возможны инфаркты селезенки, перисплениты, разрывы селезенки (табл.9).

Признаки бластного криза:

1. Лихорадка, устойчивая к антибиотикам.

2. Появление экстрамедуллярных очагов кроветворения – миелоидная метаплазия лимфоузлов, кожи, молочных желез и др.

3. Быстрое увеличение размеров селезенки, повторные инфаркты селезенки.

4. Быстрое увеличение количества миелоцитов, промиелоцитов, моноцитов и бластных клеток в крови.

5. Значительное увеличение количества бластных клеток в костном мозге (более 30%).

6. Появление анемии, тромбоцитопении.

7. Рефрактерность к ранее проводимому цитостатическому лечению (табл.9).

Таблица 9

Фазы ХМЛ (по лабораторным характеристикам)	
Фаза ХМЛ	Критерии
Хроническая	Отсутствие признаков ФА или БК
Акселерации	– 15-29% бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге; – сумма бластов и промиелоцитов $\geq 30\%$ (при этом бластов $< 30\%$); – количество базофилов в крови $\geq 20\%$; – персистирующая тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$ не связанная с терапией; – некоторые дополнительные хромосомные аномалии* в Ph-положительных клетках, <u>при терапии</u>
Бластный криз	– наличие в периферической крови или в костном мозге $\geq 30\%$ бластных клеток – появление экстрамедуллярных очагов кроветворения (кроме печени и селезенки)
* часто встречающиеся аномалии (“major root”) - трисомия по 8 хромосоме, трисомия по Ph (der(22)t(9;22)(q34;q11)) хромосоме, изохромосома 17 (i(17)(q10)), трисомия по 19, и ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11) [19], Прогностически неблагоприятными являются также -7/del7q и перестройки 3(q26.2)), комплексные aberrации, включающие 2 ДХА и более	

Фаза акселерации или Бластного криза устанавливается при наличии хотя бы одного критерия

Лабораторная диагностика ХМЛ:

– В анализе крови: гиперлейкоцитоз с незрелоклеточным нейтрофилезом (резкий сдвиг лейкоформулы влево до промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов, бластных клеток), наличие базофильно-эозинофильной ассоциации, анемия и тромбоцитопения (стадия БК), тромбоцитоз (хроническая фаза);

– В костном мозге – повышенная клеточность с гиперплазией и омоложением гранулоцитарного ростка, может быть тромбоцитоз, увеличение количества мегакариоцитов, увеличение соотношения лейко-эритро;

– Цитогенетическое исследование костного мозга - обнаружение филадельфийской (Ph-хромосомы) (приложение, рис. 12);

– FISH-исследование: выявление слитного онкогена BCR-ABL (приложение, рис. 13).

Дополнительные исследования по показаниям:

1) HLA-типирование при наличии сиблингов либо поиск HLA-совместимого неродственного донора при отсутствии сиблингов для пациентов

с дебютом в фазе акселерации или бластного криза; больных с неблагоприятными прогностическими факторами (высокий риск);

2) Цитохимическое исследование и иммунофенотипирование бластных клеток крови и костного мозга при бластозе более 30%;

3) Гистологическое исследование костного мозга (трепанобиопсия) с определением клеточности и степени фиброза при цитопении

Цель современной терапии ХМЛ – максимальное подавление Ph-положительного опухолевого клона. Основным средством терапии и стандартом лечения в настоящее время является терапия ингибиторами BCR-ABL-тирозинкиназы (ИТК). Данные препараты имеют механизм таргетного (целенаправленного) воздействия на BCR-ABL-положительные опухолевые клетки и должны назначаться всем впервые выявленным больным. Механизм действия ИТК обусловлен блокадой АТФ-связывающего кармана молекулы BCR-ABL, что лишает белок BCR-ABL тирозинкиназной активности, дающей опухолевым клеткам пролиферативное преимущество. При подавлении Ph+ гемопоэза снижается риск прогрессии заболевания, увеличивается выживаемость пациентов.

В период обследования, до получения результатов цитогенетического исследования, подтверждающих наличие Ph-хромосомы в клетках костного мозга, больному в качестве симптоматической терапии для коррекции лейкоцитоза и/или тромбоцитоза показано назначение гидроксимочевины (Гидреа, Гидроксикарбамид, Гидроксиуреа) в дозе 10-50 мг/кг/сут в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов.

После подтверждения диагноза ХМЛ должна быть начата терапия ИТК. Лечение может проводиться в амбулаторных условиях, прием ИТК можно начинать при любом числе лейкоцитов.

В первой линии терапии применяются ингибиторы тирозинкиназ первого поколения (ИТК1) – иматиниб. Доза иматиниба составляет 400 мг в сутки для хронической фазы и 600 мг в сутки для фазы акселерации и бластного криза. При лечении иматинибом у большинства больных ХМЛ сохраняется хорошее качество жизни и трудоспособность. В настоящее время терапия ИТК проводится в непрерывном режиме, в течение всей жизни пациента. При постоянном воздействии ИТК происходят редукция опухолевого клона и восстановление нормального гемопоэза, снижается риск прогрессии заболевания, увеличивается выживаемость пациентов. Вынужденные перерывы в приеме препаратов способны привести к снижению эффективности лечения и способствовать прогрессированию заболевания.

Эффективность терапии ХМЛ оценивают по нескольким критериям:

– достижение полного клинико-гематологического ответа (ПГО): нормализация анализа крови (лейкоциты менее $10 \times 10^9/\text{л}$, базофилы менее 5 %, нет миелоцитов, промиелоцитов, миелобластов, тромбоциты менее $450 \times 10^9/\text{л}$), селезенка не пальпируется,

– достижение полного цитогенетического ответа (ПЦО): Ph-хромосома в метафазах не определяется (Ph+ 0 %),

– достижение большого молекулярного ответа (БМО): BCR-ABL ген не определяется

Однако у части пациентов с ХМЛ клинически значимый эффект терапии иматинибом либо не достигается, либо бывает утерян на фоне проведения терапии, то есть развивается первичная или вторичная резистентность к лечению.

С 2008 г. в Российской Федерации зарегистрированы к применению новые, более эффективные, препараты для терапии ХМЛ – ИТК второго поколения (ИТК2) – нилотиниб (Тасigna) и дазатиниб (Спрайсел), которые включены в перечень жизненно необходимых лекарственных препаратов (ЖНВЛП) с 2012 года. В 1 линии терапии нилотиниб показан пациентам с ХФ ХМЛ в начальной дозе 600 мг/сут и в дозе 800 мг/сут в ФА; во 2 линии терапии нилотиниб назначается в дозе 800 мг/сут в ХФ и ФА. Рекомендуемая доза дазатиниба для ХФ составляет 100 мг/сут, а для ФА и БК – 140 мг/сут. В 2014г. зарегистрирован к применению во второй линии лечения ХМЛ еще один ИТК2 – бозутиниб (Бозулиф).

Все ИТК следует применять с осторожностью у пациентов с удлинённым интервалом QT, а также с клинически выраженной сердечной недостаточностью, дисфункцией левого желудочка, аритмиями.

При наличии мутации T315I и низкой эффективности терапии ИТК рекомендуется поиск HLA-идентичного донора, выполнение алло-ТГСК. В качестве альтернативного лечения назначаются гидроксимочевина, курсы малых доз цитозара, курсы полихимиотерапии, интерферонотерапия.

Истинная полицитемия (ИП) (Эритремия) – клональное миелопролиферативное заболевание, которое характеризуется пролиферацией преимущественно эритроидного, а также гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза (панмиелоз), увеличением показателей эритроцитов и повышением концентрации гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в периферической крови (панцитоз), независимостью эритропоэза от нормальных механизмов регуляции. Почти все больные являются носителями мутации JAK2V617F или другой функционально сходной мутации.

Клиническая картина:

1) Плеторический синдром («плетора» - полнокровие) характеризуется увеличением массы циркулирующих эритроцитов, что приводит к появлению жалоб на головокружение, головные боли, ухудшение зрения, ощущение «приливов крови» к голове, приступы стенокардии. При осмотре кожа и видимые слизистые оболочки с эритроцианотичным оттенком (положительный симптом Купермана). Сосудистые осложнения - тромбозы любой локализации, приступы покраснения пальцев рук и ног, которые сопровождаются болью и жжением (эритромелалгия).

2) Миелопролиферативный синдром обусловлен гиперплазией трех ростков кроветворения. Выявляется спленомегалия; кожный зуд, связанный с приемом водных процедур; боли в трубчатых костях. Повышенный распад

гранулоцитов сопровождается нарушением уратового обмена, что проявляется в виде мочекишечного диатеза, камнеобразования в почках, подагры, подагрической полиартралгии.

3) Геморрагический синдром. Наряду с тромбозами отмечаются кровотечения (носовые, десневые, желудочно-кишечные) за счет тромбоцитопатии (тромбоциты опухолевые и функционально неполноценные) и коагулопатии потребления (факторы свертывания потребляются тромбагрегатами, т. е. в плазме формируется относительный их дефицит).

Условно выделяют три стадии ИП:

1 стадия (начальная) характеризуется наличием абсолютного эритроцитоза и малой выраженностью клинической симптоматики (в основном плеторический синдром). Диагноз эритремии в этой стадии ставится чаще при выявлении изменений в анализе крови.

2 стадия (эритремическая, развернутая) проявляется выраженным плеторическим синдромом, увеличением селезенки без миелоидной метаплазии (2а стадия) или с наличием миелоидной метаплазии (2б стадия), тромботическими осложнениями, микроциркуляторными расстройствами, геморрагическим синдромом, миелопролиферативными проявлениями. В крови – панцитоз со сдвигом формулы влево до палочкоядерных нейтрофилов, миелоцитов. В костном мозге на фоне трехростковой пролиферации (панмиелоз) могут быть очаги миелофиброза.

3 стадия (терминальная, анемическая) характеризуется различными исходами заболевания, среди которых основными являются: вторичный миелофиброз, острый миелоидный лейкоз.

В периферической крови отмечаются эритроцитоз, ретикулоцитоз, увеличение содержания гемоглобина, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, базофилия, тромбоцитоз, низкий показатель СОЭ. В терминальной стадии возникает подавление костномозгового кроветворения, что приводит к развитию панцитопении.

Диагноз ИП должен быть установлен в соответствии с критериями ВОЗ на основании комплексной оценки клинической картины и лабораторных показателей. Настороженность в отношении ИП должна быть по отношению к пациентам с абдоминальными тромбозами в анамнезе, особенно при наличии кожного зуда, эритромелалгии, спленомегалии, лейкоцитоза, тромбоцитоза в периферической крови. Существует также специфическая форма ИП, которая представляет собой замаскированную/латентную ИП. В таких случаях обнаруживают мутации гена JAK2 и снижение ЭПО, но повышение концентрации гемоглобина не наблюдается. В 2016 г. ВОЗ предложены пересмотренные дополненные критерии диагностики истинной полицитемии, где морфологическое и гистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга является большим диагностическим критерием (табл. 10).

Таблица 10

Диагностические критерии истинной полицитемии (ИП) (ВОЗ, 2008, 2016)

ВОЗ 2008	ВОЗ 2016
Большие критерии:	Большие критерии:

1. гемоглобин более 185г/л для мужчин и более 165г/л для женщин или другие признаки повышения объема циркулирующих эритроцитов; 2. мутация гена Jak2	1. гемоглобин >165г/л у мужчин, >160г/л у женщин или гематокрит >49% у мужчин, >48% у женщин); 2. при биопсии костного мозга - трехростковая гиперплазия (панмиелоз): увеличение пролиферации клеток эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения 3. мутация гена Jak2
Малые критерии: 1. при биопсии костного мозга - трехростковая гиперплазия (панмиелоз): увеличение пролиферации клеток эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения 2. уровень эритропоэтина сыворотки ниже нормы	Малый критерий: 1. уровень эритропоэтина сыворотки ниже нормы
Диагноз ИП подтверждается при наличии двух больших и одного малого критериев или при наличии первого большого и двух малых критериев	Для постановки диагноза ИП необходимо наличие всех трех больших критериев или 1 и 2 больших и малого критериев

Стратификация риска тромбгеморрагических осложнений при ИП

Стратификация риска у больных ИП в первую очередь предназначена для оценки вероятности тромботических осложнений, которые являются основной причиной смертности и инвалидизации, обусловленной заболеванием. Наиболее устойчивыми факторами риска для тромботических осложнений при ИП являются возраст старше 60 лет и наличие тромбозов в анамнезе. При этом целесообразно также учитывать общие факторы риска для сердечно-сосудистых и тромботических осложнений (табл.11).

Гипертромбоцитоз (более $1000 \times 10^9/\text{л}$) является фактором риска геморрагических осложнений из-за развития приобретенного синдрома Виллебранда.

Таблица 11

Стратификация риска развития тромбгеморрагических осложнений при ИП

Категория риска	Возраст старше 60 лет и/или тромбозы в анамнезе	Сердечно-сосудистые факторы риска*
Низкий	--	--
Промежуточный	--	+
Высокий	+	+/-

* Артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение

Прогноз в целом у больных ИП благоприятный, зависит от характера и тяжести тромбгеморрагических осложнений, времени до трансформации во вторичный миелофиброз или прогрессирования в ОМЛ. Согласно данным ВОЗ 10-летняя выживаемость больных ИП составляет более 75%. Риск трансформации в ОМЛ равен 5%, риск развития миелофиброза – менее 10%.

Причина смерти больных ИП - прежде всего тромбозы, а также геморрагические и инфекционные осложнения, частота которых увеличивается при развитии миелофиброза или трансформации в ОМЛ.

Цели терапии ИП:

- предотвращение и лечение тромбогеморрагических осложнений;
- контроль симптомов опухолевой интоксикации (снижение массы тела, потливость, лихорадка, зуд);
- сведение к минимуму риска развития острого лейкоза и миелофиброза;
- предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических операций.

Принципы терапии ИП:

1) Для профилактики тромботических осложнений назначаются антиагреганты: ацетилсалициловая кислота в низких дозах (тромбо-асс 50-100 мг/сут), при непереносимости или противопоказаниях - клопидогрел (75 мг/сут), тикагелор (90 мг/сут).

Абсолютными противопоказаниями к назначению ацетилсалициловой кислоты являются эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта в фазе обострения, желудочно-кишечное кровотечение, «аспириновая триада», наличие в анамнезе указаний на крапивницу, ринит, вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты и других НПВС, гемофилия, геморрагический диатез, гипопротромбинемия, расслаивающая аневризма аорты, портальная гипертензия, дефицит витамина К, печеночная и/или почечная недостаточность, детский возраст (до 15 лет - риск развития синдрома Рейе у детей с гипертермией на фоне вирусных заболеваний), I и III триместры беременности, период лактации.

Относительное противопоказание - тромбоцитоз более $1500 \times 10^9/\text{л}$ по причине повышенного риска кровотечений.

2) Для удаления избыточной массы циркулирующих эритроцитов и поддержания гематокрита на уровне 40-45% показаны гемоксфузии (кровопускания) по 400-500мл через день; эритроцитаферез (ручной или аппаратный).

Кровопускание можно проводить методом венепункции или венесекции. Проводят в стерильных условиях, обычно в процедурном кабинете. Противопоказания: шок, коллапс и другие состояния, сопровождающиеся падением артериального давления, анемия, истощение и резко выраженный склероз мозговых сосудов, особенно у пожилых людей. Объем гемоксфузии зависит от общего состояния больного и в среднем составляет 250-500 мл с последующим восполнением объема циркулирующей крови 0,9% раствором натрия хлорида. Либо предварительно проводят в/в капельную инфузию объема жидкости, превышающего планируемый объем кровопускания, и затем осуществляют гемоксфузию. С целью уменьшения риска тромбозов на фоне гемоксфузии также можно вводить внутривенно 5000 ЕД гепарина. Кровопускания проводятся через день, пожилым больным с сопутствующей сердечно-сосудистой и легочной патологией - дважды в неделю (либо уменьшают объем крови, удаляемой во время процедуры). Основной целью

лечения является поддержание гематокрита в пределах 40-45%. При принятии решения о сеансах кровопусканий концентрацию гемоглобина не учитывают.

3) При прогрессирующей спленомегалии, нарастании лейкоцитоза и уровне тромбоцитов свыше $1500 \times 10^9/\text{л}$ показана Циторедуктивная терапия: гидроксикарбамид (гидреа) 10-30 мг/кг в сутки; ИНФа 1,5-5 млн МЕ 3 раза в неделю; руксолитиниб; бусульфан.

Гидроксикарбамид используется в 1-й линии терапии у больных ИП. Однако проведение терапии гидроксимочевинной у молодых пациентов, а также у беременных не показано из-за наличия возможного лейкозогенного эффекта, генотоксичности препарата. Применение ИФНа ограничено плохой переносимостью. Руксолитиниб назначается для лечения больных ИП, резистентных к терапии гидроксикарбамидом или при непереносимости. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг 2 раза в день. Лечение препаратом продолжают до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект.

4) при гиперурикемии (в том числе при отсутствии клинической симптоматики) применяют аллопуринол в дозе 100-300 мг/сутки под контролем показателей мочевой кислоты в крови.

5) патогенетического средства для лечения кожного зуда не существует. В качестве симптоматического лечения применяют H1- или H2-антагонисты гистамина, противосудорожные препараты (прегабалин), анксиолитики (фабомотизола дигидрохлорид). При неэффективности симптоматической терапии – миелосупрессивные препараты (гидроксикарбамид, руксолитиниб).

6) плановые хирургические вмешательства и лечение у стоматолога должны быть отложены до нормализации показателей эритроцитов и тромбоцитов; при необходимости выполнения неотложных хирургических операций предварительно проводят кровопускания/эритроцитаферез до нормализации гематокрита; проводимая терапия должна быть заблаговременно (в соответствии с фармакокинетикой применяемого препарата) прекращена до оперативного вмешательства.

Дифференциальный диагноз эритремии проводится с эритроцитозами.

Эритроцитозы – состояния, характеризующиеся увеличением количества эритроцитов в единице объема крови свыше $4,7 \cdot 10^{12}/\text{л}$ у женщин и $5,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$ – у мужчин.

В зависимости от этиологических факторов различают первичные эритроцитозы наследственной и приобретенной природы, включающие в себя, в частности, истинную полицитемию, или болезнь Вакеза, а также вторичные эритроцитозы, являющиеся симптомами разнообразных заболеваний или патологических состояний.

В зависимости от механизмов развития выделяют абсолютные эритроцитозы – состояния, характеризующиеся увеличением содержания эритроцитов в периферической крови в связи с активацией эритропоэза в костном мозге, а также относительные эритроцитозы, в основе которых лежит феномен сгущения крови при обычной интенсивности эритропоэза.

Первичные эритроцитозы

Наследственный семейный эритроцитоз – генетически обусловленное состояние, характеризующееся увеличением содержания в периферической крови гемоглобина, эритроцитов, повышением вязкости крови, расстройствами микроциркуляции. В основе патогенеза лежат различные механизмы: дефицит фермента и образование аномальных гемоглобинов с повышенным сродством к кислороду; что приводит к уменьшению отдачи кислорода тканям, развитию гипоксии, повышенной выработке эритропоэтина и стимуляции эритропоэза. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, как правило, протекает бессимптомно. В периферической крови выявляются эритроцитоз, увеличение содержания эритроцитов, повышение гематокрита, резкое замедление СОЭ. Возможно развитие тромбозов сосудов головного мозга и капиллярной кровоточивости.

Вторичные эритроцитозы не являются самостоятельными нозологическими формами патологии, это симптомы различных патологических процессов и заболеваний. Как указывалось выше, различают абсолютные и относительные вторичные эритроцитозы. Абсолютные эритроцитозы связаны с активацией эритропоэза в костном мозге под влиянием различных гормональных и гуморальных стимулирующих воздействий. Важнейшим стимулятором эритропоэза является эритропоэтин – гормон гликопротеиновой природы, который синтезируется в основном в почках в ответ на гипоксию. При патологии почек (при удалении почки, нарушении ее эндокринной функции) выработка эритропоэтина происходит в печени. На фоне опухолевых заболеваний почек и печени синтез эритропоэтина интенсифицируется.

Кроме того, гормональными стимуляторами эритропоэза являются гормоны аденогипофиза (АКТГ, ТТГ, ГТГ, СТТ), гипофизарный и плацентарный пролактин, тиреоидные гормоны, андрогены. Поэтому очевидно развитие вторичных эритроцитозов на фоне различных эндокринопатий, особенно при опухолевом поражении эндокринных желез.

Вторичные абсолютные эритроцитозы подразделяют на гипоксемические (компенсаторные) и негипоксемические:

Гипоксемические эритроцитозы могут возникать при экзогенных гипоксических состояниях, а также при эндогенной гипоксии циркуляторного, гемического, тканевого характера. Компенсаторные гипоксемические эритроцитозы отмечаются:

- при длительном пребывании в высокогорной местности,
- у спортсменов,
- при обструктивных заболеваниях легких, бронхиальной астме, бронхоэктатической болезни,
- врожденных «синих» пороках сердца, артериовенозных соустьях,
- при хронической сердечной, легочной недостаточности,
- при метгемоглобинемии, карбоксигемоглобинемии (курильщики) вследствие нарушения кислородно-транспортной функции гемоглобина,
- работа в условиях повышенного или пониженного атмосферного давления (летчики, водолазы, шахтеры и др.).

Эритроцитоз при гипоксических состояниях обеспечивает адаптацию организма к действию патогенного фактора, поэтому он и получил название компенсаторного.

Абсолютный негипоксемический эритроцитоз не имеет компенсаторной функции, обусловлен повышенной продукцией эритропоэтина:

- при поражении почек: раке, поликистозе, стенозе почечной артерии, гидронефрозе, после операции пересадки почки,
- паранеопластические эритроцитозы (при опухолевом поражении печени, селезенки, опухолях желез внутренней секреции (гипофиза, надпочечников, яичников); болезни и синдроме Иценко – Кушинга, когда возникает гиперпродукция гормонов АКТГ и глюкокортикоидов),
- при заболеваниях ЦНС (опухоли, кровоизлияния, энцефаломиелит),
- на фоне приема андрогенов, метаболитических стероидов, больших доз диуретиков; нерациональное использование эритропоэтинов.

Клинические проявления вторичных абсолютных эритроцитозов разнообразны, в значительной мере обусловлены особенностями этиологических факторов и основного заболевания. Общими признаками эритроцитозов являются умеренная гиперволемиа, увеличение вязкости крови и гематокрита, повышение артериального давления, развитие гипертрофии миокарда, расстройства микроциркуляции, наличие микротромбоза. В периферической крови отмечают эритроцитоз, ретикулоцитоз, в отличие от эритремии отсутствуют тромбоцитоз и лейкоцитоз.

Вторичные относительные эритроцитозы не связаны с активацией эритропоэза, возникают вследствие двух основных патогенетических факторов:

1 Сгущения крови (гемоконцентрации) при потере организмом жидкости (диарея, рвота, плазмопотеря при ожогах).

2 Выброса депонированной крови при стресс-реакциях, острой гипоксии.

В ряде случаев относительные эритроцитозы наблюдаются при артериальной гипертензии у лиц, злоупотребляющих алкоголем, у курильщиков.

Клинические проявления относительных эритроцитозов также в значительной мере определяются характером основного заболевания, особенностями этиологического фактора. При любых формах патологии не исключена возможность увеличения гематокрита в связи с нормо- или гиповолемической полицитемией, а также развитием гипертензивных состояний.

Принципы лечения вторичных эритроцитозов. Лечение направлено (если это возможно) на устранение причины, вызвавшей эритроцитоз. При гипоксических эритроцитозах необходима терапия основного заболевания и оксигенация крови. При сосудистых шунтах – хирургическое лечение. Курящим пациентам – рекомендовать прекратить курить. При избыточной массе тела – назначение разгрузочной диеты. Если причину устранить не удастся, всегда оценивают степень угрозы, связанную с эритроцитозом, и возможные нежелательные последствия, к которым может привести увеличение

гематокрита (увеличение тканевой гипоксии). К кровопусканиям при хронических обструктивных заболеваниях легких, пороках сердца следует подходить с осторожностью (небольшие кровопускания по 200 мл 1 раз в неделю, гематокрит не должен быть ниже 50%). Гематокрит (Ht) равный 50-60% является относительным показанием для кровопускания, а гематокрит более 60% является четким показанием для кровопускания. Цитостатические препараты при эритроцитозах не назначают. При относительных эритроцитозах показано проведение регидратации в достаточных объемах (2–3 л/сутки). Прогноз зависит от основного заболевания.

3.3 Хронические лимфопролиферативные лейкозы

Хронические лимфопролиферативные заболевания включают хронический лимфоцитарный лейкоз, множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема, лимфому Ходжкина и неходжкинские лимфомы.

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) — опухоль иммунокомпетентной системы, клеточный субстрат которой представлен морфологически зрелыми лимфоцитами. Лейкозные клетки при ХЛЛ происходят из одного предшественника, т. е. представляют собой моноклональные лимфоциты, обнаруживаемые преимущественно в крови, костном мозге, лимфатических узлах, печени и селезенке. Особенность лимфоцитов при ХЛЛ заключается в их функциональной неполноценности, нарушении механизмов антителообразования, что способствует возникновению у больных различных инфекционных осложнений. Вследствие развития иммунодефицита при ХЛЛ часто отмечаются аутоиммунные осложнения.

Эпидемиология заболевания. В европейских странах заболеваемость ХЛЛ составляет 5 случаев на 100 тыс. человек в год, в Российской Федерации ниже - 2,95 случая на 100 тыс. человек; причем заболеваемость увеличивается с возрастом. У лиц старше 70 лет она составляет более 20 случаев на 100 тыс. человек в год. Медиана возраста на момент установления диагноза в европейских странах – 69 лет, в Российской Федерации – 62 года.

Течение хронического лимфоцитарного лейкоза variabelно. Около 40% пациентов имеют медленно прогрессирующее течение, причем продолжительность их жизни сравнима с общепопуляционной. У небольшой группы больных с «тлеющим» течением ХЛЛ вообще не требуется специфическая терапия (им показана выжидательная тактика). У других больных наблюдается быстро прогрессирующее течение, требующее раннего назначения терапии.

Используются две основные **классификации ХЛЛ (Binet J. и Rai K)**. Основным достоинством классификаций является введение прогнозируемой медианы выживаемости, что позволяет оптимизировать лечебную тактику.

Стадию ХЛЛ по критериям J.L. Binet устанавливают на основании физикального исследования и анализа крови (табл. 12).

Таблица 12

Стадии хронического лимфоцитарного лейкоза по Binet J.L.

Стадия	Характеристика	Медиана выживаемости, мес.
A	Гемоглобин >100 г/л, тромбоциты $>100 \times 10^9$ /л, поражено <3 лимфатических областей*	>120
B	Гемоглобин >100 г/л, тромбоциты $>100 \times 10^9$ /л, поражено >3 лимфатических областей*	61
C	Гемоглобин <100 г/л или уровень тромбоцитов $<100 \times 10^9$ /л	32

*Лимфатические области: шейные лимфатические узлы, подмышечные лимфатические узлы (с 1 или 2 сторон), паховые лимфатические узлы (с 1 или 2 сторон), печень, селезенка.

Стадию ХЛЛ по критериям **Rai K**. также устанавливают на основании физикальных данных и показателей анализа крови (табл. 13).

Таблица 13

Классификация ХЛЛ по Rai K.

Стадия	Характеристика	Степень риска	Медиана выживаемости, годы
0	Изолированный лимфоцитоз периферической крови	Низкий	Более 15
I	Лимфоцитоз + лимфаденопатия	Низкий	9
II	Лимфоцитоз+спленомегалия и/или гепатомегалия независимо от увеличения лимфатических узлов	Промежуточный	5
III	Лимфоцитоз+анемия (Hb <110 г/л) независимо от увеличения лимфатических узлов	Промежуточный	2
IV	Лимфоцитоз+тромбоцитопения (тромбоциты $<100 \times 10^9$ /л) независимо от увеличения лимфатических узлов	Высокий	2

Стадия констатируется на текущий момент, указывается в диагнозе и служит ориентиром при определении показаний к терапии.

В клинической картине выделяют лимфопролиферативный синдром (генерализованная лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия, лейкемиды кожи). Лимфатические узлы, как правило, тестоватой консистенции, не спаяны с кожей и окружающими тканями (подвижны), безболезненные, не изъязвляются и не нагнаиваются. Увеличение внутригрудных и абдоминальных

лимфатических узлов опасно ввиду развития синдрома сдавления верхней и нижней полых вен, сдавления органов средостения или петель кишечника. Селезенка у пациентов увеличивается в разной степени, при пальпации, как правило, эластичная, без деформации поверхности.

В более поздних стадиях отмечаются:

- анемические симптомы (утомляемость, недомогание). Развитие анемического синдрома может быть связано с угнетением эритроидного ростка в костном мозге, а также с аутоиммунными осложнениями (АИГА);
- интоксикация (В-симптомы) – субфебрильная температура тела более 2 нед. подряд без признаков воспаления, ночные профузные поты, похудание на 10 % массы тела в последние 6 месяцев;
- геморрагический синдром в результате нарушения продукции тромбоцитов и/или повышенного разрушения их на периферии (аутоиммунного характера).

Диагностика ХЛЛ

Для постановки диагноза ХЛЛ требуются общий анализ крови, миелограмма и иммунофенотипическое исследование (ИФТ) периферической крови или костного мозга.

Диагностические критерии ХЛЛ (ВОЗ, 2016):

- лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом (зрелые лимфоциты $>5\ 000$ в 1 мкл крови);
- $>30\ %$ лимфоцитов в костном мозге;
- по данным ИФТ: фенотип клеток ХЛЛ характеризуется экспрессией В-клеточных антигенов CD19, CD20, CD22, CD79b в сочетании с «Т-клеточным» маркером CD5 и активационным маркером CD23.

Диагноз устанавливают при выявлении в крови $>5\ 000$ В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови при условии, что лимфоцитоз сохраняется более 3 мес. В периферической крови при ХЛЛ возможно обнаружение клеток лейколиза (Боткина – Гумпрехта), могут быть выявлены анемия, тромбоцитопения в продвинутых стадиях (III-IV/C).

Инструментальные методы обследования:

- КТ грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза для уточнения наличия и распространенности лимфаденопатии или оценки противоопухолевого эффекта, если исследование выполнено в динамике;
- рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях;
- УЗИ лимфатических узлов (периферических, внутрибрюшных и забрюшинных) и внутренних органов (органов брюшной полости и малого таза).

Для верификации диагноза лимфопролиферативного заболевания (ХЛЛ, лимфогранулематоз, лимфомы) возможно выполнение биопсии лимфоузла с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. У больных ХЛЛ обнаруживается диффузная инфильтрация лимфоузла зрелыми лимфоцитами, рисунок лимфоузла стерт (нет четких границ между фолликулами и синусами).

Всем пациентам с ХЛЛ перед началом 1-й и всех последующих линий терапии рекомендуется проведение молекулярно-цитогенетического исследования с применением метода флуоресцентной гибридизации (FISH) на делецию 17p и определение мутаций гена TP53, особенно у пациентов моложе 55 лет, у которых может быть проведена аллогенная трансплантация.

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) – хроническое В-клеточное лимфопролиферативное заболевание с преимущественным поражением костного мозга и селезенки. Возраст заболевших составляет от 30 до 50 лет. Субстратом ВКЛ являются лимфоциты с характерной морфологией (крупные размеры и выросты цитоплазмы (волоски)), отсюда и название заболевания (приложение, рис. 14). В клинике для ВКЛ характерно преимущественное увеличение селезенки с развитием цитопении. Увеличения периферических лимфоузлов при ВКЛ нет, в 15-25% случаев выявляется увеличение висцеральных лимфоузлов (обычно абдоминальных). При обнаружении увеличения внутригрудных лимфоузлов необходимо исключение туберкулезного поражения; в случае выявления сочетания туберкулеза и ВКЛ необходимо проводить лечение обоих заболеваний одновременно. Клинические симптомы цитопении проявляются компенсированной анемией, умеренно выраженным геморрагическим синдромом. Основное жизнеугрожающее осложнение ВКЛ – воспалительно-инфекционные процессы, склонные к септическому течению.

Лечение ХЛЛ. Хронический лимфоцитарный лейкоз имеет медленно прогрессирующее течение, поэтому обоснована тактика выжидательного наблюдения за пациентами до появления показаний к специфической терапии.

Показаниями для начала ХТ является быстрое прогрессирование опухолевого процесса (выраженная спленомегалия и/или лимфаденопатия), наличие симптомов интоксикации, развитие цитопении, угроза развития синдрома сдавления полых вен, наличие аутоиммунных осложнений (АИГА, аутоиммунная тромбоцитопения).

Цель лечения определяется возрастом больного и наличием/отсутствием сопутствующих заболеваний (табл. 14).

Таблица 14

Определение цели терапии ХЛЛ в зависимости от возраста и коморбидности

Коморбидность, возраст	Возраст до 65лет, нет значимой коморбидности	Возраст старше 65лет, значимая коморбидность	Старческий возраст, органические патологии
Цель терапии	Долгосрочная ремиссия	Контроль над болезнью, низкая токсичность	Паллиативная

Пациентам с ХЛЛ моложе 65 лет с хорошим соматическим статусом без сопутствующих заболеваний, без цитогенетических мутаций необходимо стремиться к достижению полной ремиссии, что приведет к увеличению продолжительности их жизни. В качестве 1-й линии терапии рекомендуется проведение иммунохимиотерапии по схеме FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) или по схеме RB (ритуксимаб, бендамустин). При наличии

возможности - терапия ибрутинибом (ингибитор тирозинкиназы Брутона) в монорежиме или комбинация ибрутиниба и ритуксимаба, что менее токсично, чем курс FCR.

Пациентам с ХЛЛ старше 65-70 лет и молодым пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями необходимо лишь обеспечить контроль над опухолью с минимальной токсичностью. Рекомендуется проведение менее интенсивных режимов иммунохимиотерапии (схемы FCR-Lite, RB, Хлорамбуцил+ритуксимаб, венетоклакс).

У пациентов старческого возраста (старше 75-80 лет) с тяжелыми сопутствующими заболеваниями цель лечения - паллиативная. Данной группе пациентов рекомендованы наименее токсичные схемы лечения: монотерапия Хлорамбуцилом в дозе 0,07-0,2 мг/кг внутрь в течение 2-4 недель; монотерапия ритуксимабом (моноклональные антитела к CD20); монотерапия ибрутинибом в малой дозе.

Больным из группы высокого риска (с del(17p) и/или мутацией TP53) для достижения ремиссии рекомендована терапия ибрутинибом (420 мг/сут внутрь) до прогрессирования или развития токсичности; комбинации ибрутиниба с бендамустином и/или ритуксимабом.

Пациентам с ВКЛ в качестве первого этапа лечения рекомендуется терапия интерфероном α , а затем назначение аналога пурина (кладрибин). Интерферон- α (Интрон А, Роферон, Реаферон) обычно применяется в течение 12–16 нед до назначения аналога пурина в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно. Затем проводят 1 короткий курс кладрибина в дозе 0,1 мг/кг/сут $\times$ 7 дней или 0,14 мг/кг/сут $\times$ 5 дней.

При аутоиммунных осложнениях назначают системные глюкокортикостероиды (ГКС), препараты моноклональных антител (ритуксимаб, обинутузумаб).

Всем пациентам с ХЛЛ рекомендуется при отсутствии противопоказаний проведение вакцинации: сезонная вакцинация для профилактики гриппа (только после восстановления уровня В-лимфоцитов, т. е. через 9 мес. после терапии моноклональными антителами к CD20); двухкратная вакцинация для профилактики пневмококковой инфекции при отсутствии противопоказаний.

Множественная миелома (ММ) – В-клеточная злокачественная опухоль системы крови, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин.

Эпидемиология. Заболеваемость ММ составляет приблизительно 1 % среди всех злокачественных опухолей и до 10–15 % всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Заболевают преимущественно люди старшей возрастной группы (средний возраст – 65-70 лет).

Классификация множественной миеломы проводится по стадиям и по факторам риска. Распространенная система стадирования по B.Durie и S.Salmon, предложенная в 1975 г. (табл.15), была заменена на международную

систему стадирования (International Staging System – ISS), пересмотренную в 2014г.

Таблица 15

Стадии множественной миеломы (B.Durie, S.Salmon)

Стадия	Признаки	Клеточная масса, $10^{12}/м^2$
I	Совокупность следующих признаков: 1. Уровень гемоглобина >100 г/л 2. Нормальный уровень кальция сыворотки 3. Рентгенологически нормальная структура костей или одиночный очаг поражения 4. Низкий уровень М-протеина: а) IgG <50 г/л; б) IgA <30 г/л Белок Бенс-Джонса <4 г/сут	$<0,6$ (низкая)
II	Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям	$0,6-1,2$ (средняя)
III	Один или более из следующих признаков: • Уровень гемоглобина $<8,5$ г/дл • Уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения • Множественные поражения костей (>3 литических очагов) • Высокий уровень М-протеина: о IgG >70 г/л; о IgA >50 г/л • Белок Бенс-Джонса >12 г/сут	$>1,2$ (высокая)

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:

- А – нормальная (креатинин сыворотки <170 мкмоль/л или 2 г/дл).
- В – сниженная (креатинин сыворотки ≥ 170 мкмоль/л или 2 г/дл).

Классификация ISS основана на важном прогностическом значении сочетания $\beta 2$ -микроглобулина и альбумина сыворотки крови (табл. 16).

Таблица 16

Международная система стадирования множественной миеломы (ISS)

Стадия	Показатели	Медиана общей выживаемости, месяцы
I	$\beta 2$ -микроглобулин сыворотки $<3,5$ мг/л Альбумин $\geq 3,5$ г/дл	62
II	$\beta 2$ -микроглобулин сыворотки $<3,5$ мг/л Альбумин $<3,5$ г/дл или $\beta 2$ -микроглобулин сыворотки $3,5-5,5$ мг/л	44
III	$\beta 2$ -микроглобулин $\geq 5,5$ мг/л	29

В 2014 г. ISS была пересмотрена (revised ISS; R-ISS). Кроме показателей $\beta 2$ -микроглобулина и альбумина сыворотки R-ISS учитывает наличие неблагоприятных хромосомных аномалий и высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (табл. 17).

Новая модель стратификационного риска множественной миеломы (R-ISS)

Прогностический фактор	Критерии
ЛДГ Норма Высокий уровень	ЛДГ сыворотки ниже верхней границы нормального уровня ЛДГ сыворотки выше верхней границы нормального уровня
Цитогенетические аномалии по FISH Высокий риск Стандартный риск	Наличие del 17p и/или транслокации t(4;14) и/или t(14;16) Отсутствие цитогенетических аномалий высокого риска
Стадии R-ISS I II III	ISS-стадия I, цитогенетические аномалии стандартного риска по FISH и нормальный уровень ЛДГ Критерии не соответствуют I или III стадиям R-ISS ISS стадия III и/или цитогенетические аномалии высокого риска по FISH или высокий уровень ЛДГ

Клиническая картина ММ определяется инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками и органами повреждениями. Длительность заболевания до появления первых клинических симптомов может составлять от нескольких месяцев до 2–3 лет.

Остеодеструктивный синдром характеризуется выраженными болями в костях (оссалгиями). Деструктивные процессы при ММ развиваются в первую очередь в плоских костях и позвоночнике, иногда – в проксимальных отделах трубчатых костей (плечо, бедро); дистальные отделы конечностей и кости лицевого черепа поражаются реже. Формирование остеолитических очагов обусловлено выработкой миеломными клетками остеокластстимулирующего фактора. В начальной стадии боли могут быть непостоянными, затем носят очень интенсивный характер. Часты компрессионные переломы позвоночника, переломы ребер и бедренных костей.

Синдром повышенной вязкости (гипервискозный) обусловлен гиперпродукцией плазматическими клетками парапротеинов – патологических иммуноглобулинов или белка Бенс-Джонса. Характеризуется неврологическими симптомами, нарушением зрения, кровоточивостью слизистых оболочек, геморрагической ретинопатией, расширением вен сетчатки, нарушениями периферического кровотока. Нарушения микроциркуляции в сосудах головного мозга могут служить причиной парапротеинемической комы.

Геморрагический синдром в виде носовых, десневых, желудочно-кишечных и других кровотечений встречается нечасто и обусловлен главным образом высокой гиперпротеинемией и развивающейся на фоне ее тромбоцитопатией.

Гиперкальциемия проявляется тошнотой, рвотой, сонливостью, потерей ориентации, нарушениями психики.

Поражение почек при множественной миеломе происходит вследствие преимущественного повреждения структур нефрона моноклональными легкими цепями. Наиболее часто развивается миеломная нефропатия (33-57% от всех причин почечной недостаточности), реже AL-амилоидоз (21%) и болезнь отложения легких цепей (22%).

Миеломная нефропатия – основная причина острого почечного повреждения при множественной миеломе. Миеломная нефропатия (цилиндр-нефропатия, cast-nephropathy) – морфологический вариант поражения почек при ММ, характеризующийся образованием белковых цилиндров в дистальном отделе канальцев, развитием тубулоинтерстициального воспаления и фиброза.

Критерии миеломной нефропатии:

- креатинин >177 мкмоль/л или СКФ <40 мл/мин;
- высокий уровень секретиции легких цепей иммуноглобулинов сыворотки (более 500 мг/л);
- при иммуноэлектрофорезе мочи преобладает белок Бенс-Джонса.

Повреждение почек усиливается при воздействии таких факторов как гиперкальциемия, дегидратация, применение аминогликозидов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), внутривенном введении контрастных веществ.

У пациентов со стабильной функцией почек стадию хронической болезни почек (ХБП) определяют на основании скорости клубочковой фильтрации, определяемой по формулам MDRD или CKD-EPI (табл. 18).

Таблица 18

Классификация хронической болезни почек по СКФ

Стадия	Характеристика	СКФ мл/мин/1,73 м ²
1	Поражение почек с нормальной СКФ или повышенной СКФ	≥90
2	Минимальное снижение СКФ	60-89
3	Умеренное снижение СКФ	30-59
4	Выраженное снижение СКФ	15-29
5	Почечная недостаточность	<15 или диализ

Лабораторно-инструментальные диагностические исследования:

- развернутый клинический анализ крови;
- общий (клинический) анализ мочи;
- определение количества белка в суточной моче;
- биохимический анализ крови (протеинограмма, ЛДГ, мочевины, креатинин, билирубин, АсТ, АлТ, щелочная фосфатаза, кальций, калий);
- коагулограмма;
- определение клиренса креатинина и СКФ;
- определение β2-микроглобулина;

- электрофорез белков сыворотки крови и суточной мочи (приложение, рис. 15);
- цитологическое исследование костного мозга (миелограмма);
- цитогенетическое исследование костного мозга для выявления наиболее прогностически важных цитогенетических аномалий;
- КТ всех отделов позвоночника, грудной клетки, таза и рентгенография черепа в 2-х проекциях для уточнения наличия и распространенности поражения костей, выявления костных и экстрамедуллярных плазмоцитом с определением их размеров,
- магнитно-резонансная томография (МРТ) всех отделов позвоночника и таза при подозрении на компрессию спинного мозга (для визуализации оболочек спинного мозга)

Диагностика ММ основана на наличии трех критериев:

- 1) Выявление в костном мозге $\geq 10\%$ плазматических клеток или наличие костной/экстрамедуллярной плазмоцитомы, подтвержденной биопсией;
- 2) Моноклональный протеин в сыворотке крови ≥ 30 г/л и/или ≥ 500 мг в суточном анализе мочи (белок Бенс-Джонса);
- 3) наличие одного или нескольких симптомов повреждения органов, обусловленных ММ (**CRAB-синдром**).

Для несекретирующей миеломы характерно выявление в пунктате костного мозга $\geq 10\%$ плазмоцитов, а также признаков органых повреждений (**CRAB-синдром**):

- а) **Hyper-Calcemia** (гиперкальциемия): уровень кальция в сыворотке крови ($> 2,75$ ммоль/л);
- б) **Renal failure** (дисфункция почек): уровень креатинина в сыворотке крови (> 177 ммоль/л), СКФ < 40 мл/мин;
- в) **Anemia** (анемия): нормохромная нормоцитарная, уровень гемоглобина < 100 г/л;
- г) **Bone Lytic Lesions** (остеолитические очаги), в том числе подтвержденные при рентгенографии костей, компьютерной томографии или ПЭТ/КТ (приложение, рис.16).

Моноклональный протеин не определяется ни в сыворотке крови, ни в моче, что подтверждают результаты иммунофиксации.

Цель лечения ММ – компенсация опухолевого процесса.

Тактика ведения пациентов моложе 65 лет и пожилых пациентов отличается. Для лечения «первичных» пациентов моложе 65 лет с множественной миеломой без сопутствующей патологии в программу лечения включают высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией ауто-ТГСК. Перед ауто-ТГСК в качестве индукционной терапии не рекомендуется применять схемы, включающие мелфалан (алкеран) в связи с миелосупрессивным эффектом.

Пациентам старше 65 лет или молодым лицам с клинически значимыми сопутствующими заболеваниями рекомендовано проведение полихимиотерапии (ПХТ) на основе новых лекарственных препаратов таргетного действия.

В настоящее время в первой линии терапии множественной миеломы используются препараты из группы ингибиторов протеасом (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб). Бортезомиб комбинируется с дексаметазоном или преднизолоном, циклофосфамидом, мелфаланом (курсы VD, CVD, VMP). Пожилым пациентам рекомендуется проведение терапии комбинацией бендамустина и преднизолона (BP). Пациентам старше 75 лет с неудовлетворительным физическим состоянием, тяжелой сопутствующей патологией рекомендуется лечение комбинацией мелфалана с преднизолоном (режим MP).

Во второй линии терапии назначается иммуномодуляторная терапия - схемы с включением леналидомида (ревлид), помалидомида (курсы RD/Rd, RCD, MPR, VRD). В III линии терапии эффективно добавление даратумумаба (даразалекс) - анти-CD38 моноклонального антитела в виде монотерапии или в комбинации с бортезомиб-содержащими режимами ХТ.

Пациентам с выраженным болевым синдромом, при компрессии спинного мозга и/или наличии мягкотканых образований (плазмоцитомы) рекомендуется применение лучевой терапии с паллиативной целью. Для лечения инфекционных осложнений используются антибактериальные препараты без нефротоксичного действия; бисфосфонаты (для предупреждения остеодеструкций и улучшения репарации костей); сеансы плазмафереза (при синдроме повышенной вязкости); при миеломной нефропатии – противоазотемические препараты, энтеросорбенты, эритропоэтины; при терминальной ХПН – гемодиализ.

Тестовые задания

1. К основным критериям диагностики острого лейкоза относятся:
 - 1) Анемия и лейкоцитоз в крови;
 - 2) Бластоз в крови и костном мозге;
 - 3) Анемия и бластоз в крови;
 - 4) Тромбоцитопения и бластоз в костном мозге.
2. Что является критерием полной клинико-гематологической ремиссии при остром лейкозе?
 - 1) количество бластов в стерильном пунктате менее 5%;
 - 2) количество бластов в стерильном пунктате менее 2%;
 - 3) количество бластов в крови не более 5%;
 - 4) количество бластов в крови менее 2%.
3. Если у больного имеются анемия, тромбоцитопения, бластоз в периферической крови, то следует думать:
 - 1) об эритремии;
 - 2) об апластической анемии;
 - 3) об остром лейкозе;
 - 4) о B12-дефицитной анемии.
4. Для какого варианта острого лейкоза характерно раннее возникновение тяжелого геморрагического синдрома?
 - 1) острый лимфобластный лейкоз;
 - 2) острый промиелоцитарный лейкоз;
 - 3) острый монобластный лейкоз;

4) эритромиелоз.

5. В какой стадии острого лейкоза применяется цитостатическая терапия в фазе консолидации?

- 1) рецидив;
- 2) ремиссия;
- 3) развернутая стадия;
- 4) терминальная.

6. В каких органах могут появляться лейкозные инфильтраты при остром лейкозе?

- 1) лимфоузлы;
- 2) селезенка;
- 3) все перечисленное;
- 4) печень;
- 5) миндалины.

7. Некротическая энтеропатия характерна для:

- 1) иммунного агранулоцитоза;
- 2) лимфогранулематоза;
- 3) эритремии
- 4) цитостатической болезни.

8. Какие противогрибковые препараты используются при аспергиллезе легких?

- 1) амфотерицин В;
- 2) нистатин;
- 3) интраконазол, вориканозол;
- 4) флуконазол, микофлюкан

9. Исход эритремии:

- 1) хронический лимфолейкоз;
- 2) вторичный миелофиброз;
- 3) агранулоцитоз;
- 4) ничего из перечисленного.

10. Эритремию отличает от эритроцитозов:

- 1) наличие тромбоцитопении;
- 2) пониженное содержание эритропоэтина в крови;
- 3) увеличение абсолютного числа базофилов.

11. Хронический миелолейкоз:

- 1) возникает у больных с острым миелобластным лейкозом;
- 2) относится к миелопролиферативным заболеваниям;
- 3) характеризуется панцитопенией.

12. Филадельфийская хромосома:

- 1) патогномоничный признак хронического миелолейкоза;
- 2) определяется только в клетках гранулоцитарного ряда;
- 3) характерна для всех миелопролиферативных заболеваний.

13. Что не относится к миелопролиферативным симптомам?

- 1) кожный зуд, усиливающийся после водных процедур;
- 2) спленомегалия;
- 3) развитие мочекишечного диатеза;
- 4) увеличение лимфатических узлов.

14. Основной клинический синдром, наблюдаемый при эритремии:

- 1) геморрагический;
- 2) плеторический;
- 3) оссалгический;
- 4) анемический.

15. Какие препараты используются для лечения эритремии?

- 1) антикоагулянты;
- 2) антациды;
- 3) антиагреганты;
- 4) фибринолитики.

16. Какое заболевание не может привести к развитию вторичного эритроцитоза?

- 1) ХОБЛ;
- 2) порок сердца;
- 3) бронхиальная астма;
- 4) ИБС.

17. Какие препараты используются в качестве терапии 1 линии при хроническом миелолейкозе?

- 1) миелосан;
- 2) Гидроксикарбамид (гидреа);
- 3) ингибиторы тирозинкиназы;
- 4) интерфероны.

18. При каком заболевании не проводится трансплантация клеток костного мозга?

- 1) острый лейкоз;
- 2) хронический миелолейкоз;
- 3) эритремия;
- 4) множественная миелома.

19. В клинической картине хронического лимфолейкоза доминирует:

- 1) лимфоаденопатия;
- 2) гепатоспленомегалия;
- 3) геморрагический синдром.

20. Обнаружение теней Боткина-Гумпрехта свидетельствует о:

- 1) остром лейкозе;
- 2) хроническом лимфолейкозе;
- 3) хроническом миелолейкозе;

21. Белок Бенс-Джонса может быть выявлен при:

- 1) амилоидозе;
- 2) множественной миеломе;
- 3) хроническом лейкозе;
- 4) ревматоидном артрите.

22. ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ:

- 1) самый распространенный вид гемобластоза;
- 2) характеризуется относительно доброкачественным течением;
- 3) возникает в старшем и пожилом возрасте, во многих случаях не требует цитостатической терапии.

23. Для какой формы хронического лимфолейкоза характерно значительное увеличение лимфатических узлов при невысоком лейкоцитозе?

- 1) спленомегалической;
- 2) классической;
- 3) доброкачественной;
- 4) костномозговой;
- 5) опухолевой.

24. Какие осложнения характерны для хронического лимфолейкоза?

- 1) тромботические;
- 2) инфекционные и аутоиммунные;
- 3) кровотечения.

25. Если у больного суточная протеинурия более 3,5г, белок Бенс-Джонса, гиперпротеинемия, то следует думать о:

- 1) нефротическом синдроме;
- 2) множественной миеломе;
- 3) макроглобулинемии Вальденстрема.

26. Синдром повышенной вязкости при множественной миеломе характеризуется:

- 1) кровоточивостью слизистых оболочек;
- 2) протеинурией;
- 3) дислипидемией.

27. Гиперкальциемия при множественной миеломе:

- 1) связана с миеломным остеолизом;
- 2) уменьшается при азотемии;
- 3) не оказывает повреждающего действия на тубулярный аппарат почки.

28. Если у больного имеется увеличение лимфоузлов и селезенки, лейкоцитоз с лимфоцитозом, то следует думать о:

- 1) лимфогранулематозе;
- 2) остром лимфобластном лейкозе;
- 3) хроническом лимфолейкозе;
- 4) хроническом миелолейкозе.

29. К препаратам первой линии терапии множественной миеломы (ингибиторы протеасом) не относится:

- 1) карфилзомиб;
- 2) бортезомиб;
- 3) леналидомид;
- 4) иксазомиб.

30. Какие методы лечения используются при множественной миеломе?

- 1) химиотерапия;
- 2) лучевая терапия;
- 3) сеансы плазмафереза и/или гемодиализа;
- 4) ауто-ТГСК;
- 5) все перечисленные

Ответы к тестовым заданиям

01-2	02-1	03-3	04-2	05-3
06-3	07-4	08-3	09-2	10-2
11-2	12-1	13-4	14-2	15-3
16-4	17-3	18-3	19-1	20-2
21-2	22-3	23-5	24-2	25-2
26-1	27-1	28-3	29-3	30-5

Ситуационные задачи

Задача №1.

Больной 18 лет, поступил с жалобами на боли в горле при глотании, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, озноб. После переохлаждения 5 дней назад появились боли в горле при глотании, явления интоксикации. Антибактериальная терапия – без эффекта. Госпитализирован.

При поступлении: Общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные. На коже туловища, слизистой оболочке рта и мягкого неба точечные геморрагические высыпания, на миндалинах некротические налеты. Шейные и подчелюстные лимфатические узлы 2,0–2,5 см в диаметре, не спаяны с окружающими тканями и кожей, болезненные при пальпации. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. ЧСС 90 в минуту. АД 110/60 мм. рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, при пальпации плотная, малоболезненная. Селезенка пальпируется край в положении на правом боку, длинник – 12 см, поперечник – 6 см.

Анализ крови: Hb 100 г/л, эр. $3,5 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,96, лейкоц. $229,8 \times 10^9/л$, п. 1%, с/я 1%, лимф. 30%, бластные клетки 68%, тромбоциты $80,0 \times 10^9/л$, СОЭ 60 мм/ч.

Вопросы

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Укажите критерии диагностики заболевания.
3. Какой вариант заболевания можно предположить у данного пациента?
4. Определите тактику лечения больного.

Задача №2.

Больной 56 лет, поступил с жалобами на боли и кровоточивость десен, лихорадку, сухой кашель, слабость, головокружение, одышку при незначительной физической нагрузке. В течение месяца до поступления отмечал недомогание, быструю утомляемость. 1,5 недели назад появились боли и кровоточивость десен, повышение температуры до $38,5 - 39^{\circ}C$, озноб. Обратился к врачу. Госпитализирован.

При поступлении: Общее состояние средней степени. Кожные покровы бледные, отеков нет. На коже туловища, нижних конечностей геморрагические высыпания петехиального типа, миндалины не увеличены. Десна гиперплазированы, кровоточат. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. ЧСС 100 в минуту. АД 150/90 мм. рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Печень не пальпируется. Селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон.

Анализ крови: Hb 78 г/л, эр. $2,5 \times 10^{12}/л$, лейкоц. $29,0 \times 10^9/л$, п/я 5%, с/я 30%, лимф. 10%, бластные клетки 55%, тромбоциты $40,0 \times 10^9/л$, СОЭ 40 мм/ч.

Вопросы

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Перечислите методы обследования заболевания.
3. Какой вариант заболевания можно предположить у данного пациента?
4. Определите тактику лечения больного.

Задача №3

Больной Н., 52 лет, поступил с жалобами на головную боль, головокружение, ощущение «приливов» к лицу, кровоточивость десен, приступообразные боли в кончиках пальцев рук и ног. Два-три года назад стал отмечать повышенную утомляемость, снижение работоспособности, тяжесть в голове, снижение остроты зрения и слуха. Повысилось артериальное давление до 180/105 мм.рт.ст. Состояние значительно ухудшилось за последние шесть месяцев: появились головные боли, кожный зуд, усиливающийся после водных процедур. Обратился к врачу.

Объективно: Общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы с красно-цианотичным отеком, особенно выражены на лице и ладонях. Кончики пальцев рук и стоп цианотичны. Склеры инъецированы. Выявляется симптом Купермана (цианоз мягкого неба и бледная окраска твердого неба). Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Пульс ритмичный, слабого наполнения и напряжения. Тоны сердца глухие, ритм правильный. ЧСС 60 уд. в мин. АД 170 и 100 мм рт. ст. Печень у края реберной дуги, селезенка выступает из подреберья на 2 см, плотная, безболезненная.

Анализ крови: Нв 200 г/л, эр. $6,5 \times 10^{12}/л$, гематокрит 65%, лейкоц. $10,0 \times 10^9/л$, б. 2%, э. 6 %, п/я 7%, с/я 60%, лимф. 21%, мон. 4%, тромбоциты $500,0 \times 10^9/л$, СОЭ –1 мм/ч.

Вопросы

1. Поставьте предварительный диагноз.
2. Какие клинические синдромы имеются у пациента и чем они обусловлены?
3. Какие обследования необходимо назначить больному для подтверждения диагноза?
4. Определите тактику лечения.

Задача №4

Больная Т., 36 лет, поступила с жалобами на быструю утомляемость, недомогание, тяжесть в левом подреберье, особенно после еды.

1 месяц назад при диспансерном обследовании в крови был обнаружен лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево. Явления интоксикации и тяжесть в левом подреберье усиливаются. Обратилась к врачу.

При поступлении: Общее состояние средней степени. Кожные покровы обычной окраски, периферические лимфоузлы не пальпируются, отеков нет. Со стороны органов грудной клетки без особенностей. Пальпируется безболезненный нижний край печени у края реберной дуги. Селезенка выступает из-под края левой реберной дуги на 4 см, плотная, слегка болезненная при пальпации. Температура тела 37,2 С. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон.

Анализ крови: Нв–116 г/л, эр. $3,4 \times 10^{12}/л$, ЦП 0,9, тромбоциты $450,0 \times 10^9/л$, лейкоц. $45,0 \times 10^9/л$, б. 7%, э. 10%, промиелоциты 1%, миелоциты 24%, метамиелоциты 21%, п/я 16%, с/я 14%, лимф. 7%, СОЭ 10 мм/ч.

Вопросы

1. Поставьте предварительный диагноз.

2. Какие клинические синдромы имеются у пациента, чем они обусловлены?
3. Какие обследования необходимо назначить больному для подтверждения диагноза?
4. Определите тактику лечения.

Задача №5

Больная Е., 55 лет, поступила с жалобами на боли в поясничном отделе позвоночника и ребрах, усиливающиеся при малейшей физической нагрузке, общую слабость, кровоточивость из носа.

Из анамнеза: в течение 1 года отмечает усталость, боли в позвоночнике. Лечилась амбулаторно у невролога с диагнозом: Остеохондроз позвоночника, назначались НПВС – без положительного эффекта. Болевой синдром сохраняется, стало трудно передвигаться, усилилась слабость, периодически возникает кровоточивость из носа. КТ поясничного отдела позвоночника – компрессионный перелом L3 позвонка. Госпитализирована.

Объективно: Общее состояние средней степени тяжести. Передвигается с трудом из-за болей в спине и ребрах. Кожные покровы бледные, отеков нет. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Костно-суставная система: определяется болезненность при пальпации и перкуссии остистых отростков позвонков в поясничном отделе и ребрах. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 90 в минуту. АД 150/100 мм.рт.ст. Печень пальпируется у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон.

Анализ крови: Нв 100 г/л., эр. $2,0 \times 10^{12}/л$, лейкоц. $5,0 \times 10^9/л$, эоз. 1%, п. 5%, с. 65 %, лимф. 27%, мон. 2%, тромбоциты $180,0 \times 10^9/л$, СОЭ -57 мм/час.

Протеинограмма – общий белок 100г/л, парапротеин 45г/л в гамма зоне. Креатинин 250мкмоль/л, мочевины 10,2 ммоль/л, кальций 3,0ммоль/л.

Вопросы:

1. Какой предварительный диагноз можно поставить данному больному?
2. С какими заболеваниями необходимо провести дифференциальную диагностику в данном случае?
3. Перечислите необходимые обследования для подтверждения диагноза.
4. Назовите Вашу тактику в отношении медикаментозного лечения.

Задача №6

Больной К., 50 лет, поступил с жалобами на увеличение лимфатических узлов шеи, тяжесть в левом подреберье.

Из анамнеза: в течение 1 года отмечает усталость, потливость, ночные поты, похудание на 5кг, частые простудные инфекции. Обратился к врачу.

Объективно: кожные покровы обычной окраски, отеков нет. Пальпируются увеличенные шейные, подчелюстные, подмышечные и паховые лимфатические узлы величиной от 2 до 3см в диаметре, тестовато-эластичной консистенции, подвижные, не спаянные между собой и с окружающими

тканями, безболезненные. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 70 в минуту. АД 140/90 мм.рт.ст. Печень пальпируется у края реберной дуги. Отчетливо пальпируется нижний полюс селезенки (длинник 16см).

Анализ крови: Нв 123 г/л., эр. $3,1 \times 10^{12}/л$, лейкоц. $51,0 \times 10^9/л$, эоз. 5%, п. 1%., с. 24 %, лимф. 68%, мон. 2%, тромбоциты $210,0 \times 10^9/л$, СОЭ - 17 мм/час.

Вопросы:

1. Какой предварительный диагноз можно поставить данному больному?
2. С какими заболеваниями необходимо провести дифференциальную диагностику в данном случае?
3. Перечислите необходимые обследования для подтверждения диагноза.
4. Назовите Вашу тактику в отношении медикаментозного лечения.

4. Дифференциальная диагностика и принципы лечения геморрагических заболеваний

4.1 Геморрагические диатезы, обусловленные патологией тромбоцитарного звена

Геморрагические диатезы (ГД) – группа наследственных или приобретенных заболеваний, основным клиническим признаком которых является кровоточивость, возникающая самопроизвольно или после незначительных травм.

Выделяют следующие группы геморрагических диатезов:

1. ГД, обусловленные дефектом тромбоцитарного звена (тромбоцитопатии и тромбоцитопении);
2. ГД, обусловленные дефектом прокоагулянтов или нарушением фибринолиза (коагулопатии):
 - врожденные;
 - приобретенные.
3. ГД, обусловленные дефектом сосудистой стенки (вазопатии):
 - врожденные;
 - приобретенные.

4. ГД вследствие нарушения тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза (болезнь Виллебранда, ДВС-синдром).

Основные причины развития тромбоцитопении представлены в приложении (рис. 17). Иммунные формы тромбоцитопении включают:

- **изоиммунные (аллоиммунные)** – иммунологический конфликт обусловлен несовместимостью плода и матери по тромбоцитарным антигенам (чаще всего по PLA1-антигену, который отсутствует у матери). В sensibilized материнском организме появляются антитромбоцитарные антитела, которые, проникая через плаценту, вызывают разрушение тромбоцитов у плода. Изосенсибилизация может быть как при повторной, так и при первой беременности. Встречается с частотой 1 случай на 1000 новорожденных;

- **трансиммунные** формы развиваются у детей, родившихся от матерей, страдающих аутоиммунной тромбоцитопенией. Это бывает при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, системной красной волчанке, аутоиммунном тиреоидите, синдроме Эванса и др. Аутоантитела матери проникают через плаценту и вызывают разрушение тромбоцитов у плода. Поскольку после рождения ребенка проникновение антител от матери к ребенку прекращается, то данная форма заболевания имеет благоприятный прогноз;

- **аутоиммунные (первичная иммунная тромбоцитопения, симптоматические тромбоцитопении);**

- **гетероиммунные (гаптеновые)** - сопровождаются изменением антигенной структуры мембраны тромбоцита под воздействием вирусов, лекарственных препаратов, т.е. образованием нового комплексного антигена, и последующим образованием антител (приложение, рис. 18).

К *лекарственным веществам, способным вызвать тромбоцитопению*, относятся: некоторые антибиотики (левомецетин, тетрациклин, стрептомицин, рифампицин), фторхинолоны, нитрофураны, цитостатики, анальгетики, сульфаниламиды, некоторые противосудорожные и антигистаминные средства, барбитураты, препараты наперстянки, препараты α -интерферона, пероральные противодиабетические препараты - производные сульфонилмочевины, метилдопа, ПАСК, атропин, аллопуринол, амфотерицин В, дифлюкан, артепарон, резерпин, гипотиазид, фуросемид, спиронолактон, нитроглицерин, хинин, гепарин, колхицин, витамин К, калия йодид, живые вакцины против кори, паротита, краснухи, мышьякосодежащие вещества и др.

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) – это аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников - мегакариоцитов (МКЦ), что вызывает повышенную деструкцию тромбоцитов и неадекватный тромбоцитопоз, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией ниже $100,0 \times 10^9/\text{л}$ и наличием геморрагического синдрома различной степени выраженности.

В 2008г. Международным консенсусом по диагностике и лечению ИТП идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру или болезнь Верльгофа

предложено называть первичной иммунной тромбоцитопенией. Заболевание отмечается в 2-3 раза чаще у женщин, преимущественно молодого возраста (20-30 лет) и детей дошкольного возраста.

Пусковыми факторами ИТП могут быть инфекции (чаще вирусные) - у 59% больных, беременность - у 19%, стресс - у 15%, хирургические манипуляции - у 4%, физическая нагрузка - у 2%, прививки - у 1% больных.

Патогенез. ИТП является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся выработкой антител класса IgG к гликопротеинам мембраны тромбоцитов и формированием комплекса антиген-антитело, фиксирующегося своим Fc-фрагментом иммуноглобулина к Fc-рецепторам макрофагов и дендритических клеток ретикулоэндотелиальной системы. Так как мегакариоциты экспрессируют ГП IIb/IIIa, Ib и другие антигены тромбоцитов, они также являются мишенью для аутоантител. Разрушение патологического комплекса антиген-антитело происходит в основном в селезенке, реже в печени и лимфатических узлах, а также путем цитотоксического лизиса. Кроме того развивается дисбаланс Т-хелперов, Т-супрессоров, цитокинов.

Классификация

По длительности течения заболевания:

- впервые диагностированная – длительность до 3 месяцев от момента диагностики;
- персистирующая – длительность от 3 до 12 мес. от момента диагностики;
- хроническая – длительность более 12 месяцев от момента диагностики.

По характеру и выраженности геморрагического синдрома (классификация ВОЗ):

- 0-й степени - отсутствие геморрагического синдрома;
- 1-й степени - петехии и экхимозы (единичные);
- 2-й степени - незначительная потеря крови (мелена, гематурия, кровохарканье);
- 3-й степени - выраженная потеря крови (кровотечение, требующее переливания крови или кровезаменителей);
- 4-й степени - тяжелая кровопотеря (кровоизлияния в головной мозг и сетчатку глаза, жизнеугрожающие кровотечения).

Клиника ИТП проявляется геморрагическим синдромом, который возникает спонтанно или после травматизации.

1) кожные кровоизлияния петехиально-пятнистого типа, преимущественно на нижних конечностях; возможен генерализованный кожный синдром;

2) кровотечения из слизистых оболочек (носовые, десневые, кровоизлияния в склеру глаз); кровотечения после удаления миндалин и/или экстракции зубов; длительная кровоточивость из мест порезов кожи;

3) желудочно-кишечные кровотечения;

4) мено-метроррагии, апоплексия яичников;

5) жизнеугрожающие субарахноидальные кровоизлияния отмечаются редко (0,5-1,0%) при тяжелой тромбоцитопении (менее 30тыс/мкл)

Пробы на ломкость капилляров (симптом щипка, жгута) часто положительны. Увеличение селезенки нехарактерно для ИТП и обнаруживается при некоторых симптоматических формах АИТП.

Диагноз ИТП является диагнозом исключения.

Диагноз устанавливается на основании следующих критериев:

- изолированная тромбоцитопения менее $100,0 \times 10^9$ /л как минимум в двух последовательных анализах крови;
- отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов;
- нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов, если не было существенной кровопотери;
- повышенное или нормальное количество МКЦ в миелограмме;
- нормальные размеры селезенки;
- наличие антитромбоцитарных антител в высоком титре (нормальный титр не исключает ИТП)
- отсутствие других патологических состояний, вызывающих тромбоцитопению

Дифференциальная диагностика в первую очередь проводится для исключения вторичных (симптоматических) тромбоцитопений. Вторичные тромбоцитопении являются симптомом других аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита (РА), антифосфолипидного синдрома (АФЛС); могут быть обусловлены заболеваниями печени, гемобластозами, приемом ряда лекарственных препаратов (соли золота, блокаторы H_2 -рецепторов, рифампицин, сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные препараты, цитостатики, барбитураты, диуретики, фторхинолоны, нитрофураны и др.). Алгоритм диагностики при выявлении тромбоцитопении представлен в приложении (рис.19).

Информативные методы лабораторного исследования и инструментальной диагностики для исключения/подтверждения вторичных тромбоцитопений:

1. Специфические антитела к гликопротеинам мембраны тромбоцитов. Высокий титр тромбоцитассоциированных антител указывает на иммунный генез тромбоцитопении;
2. Волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипинам (IgM и IgG) и антитела к β -2-гликопротеину (IgM и IgG) (для исключения антифосфолипидного синдрома (АФЛС));
3. Антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО) и оценка функции щитовидной железы (для исключения аутоиммунного тиреоидита);
4. Антиядерные антитела, антитела к нативной (двуспиральной) ДНК (для исключения СКВ);

5. Вирусологические исследования для исключения заболеваний вирусной этиологии, протекающих с тромбоцитопенией (ВИЧ, вирусный гепатит В и С, герпесвирусы (цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Бара);

6. Маркеры тромбофилии (при отягощенном личном или семейном тромботическом анамнезе);

7. УЗИ или КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (наличие лимфоидной гиперплазии и других объемных образований);

8. Тест на беременность у женщин детородного возраста (исключение гестационной формы тромбоцитопении). Гестационная тромбоцитопения обусловлена гемодилюцией (вследствие увеличения объема плазмы), повышением активности и клиренса тромбоцитов; отмечается у 75% беременных женщин, чаще в III триместре. Уровень снижения тромбоцитов обычно не ниже $80 \times 10^9/\text{л}$, нет анамнеза тромбоцитопении (кроме предыдущих беременностей), отмечается спонтанный регресс через 1-2 месяца после родов, отсутствует тромбоцитопения у плода.

Основная цель терапии ИТП – купирование геморрагического синдрома и достижение безопасного уровня тромбоцитов (не менее $50 \times 10^9/\text{л}$), что обеспечивает хорошее качество жизни пациентов и отсутствие спонтанных кровотечений.

При количестве тромбоцитов более $30-50,0 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии геморрагий или геморрагическом синдроме 1-й степени патогенетическая терапия не показана. Больные нуждаются в диспансерном наблюдении; с ангиопротективной целью используют дицинон (этамзилат) по 0,25-0,5г 3-4 раза в сутки внутрь или внутривенно, аскорутин по 1-2 таблетки 3 раза в день внутрь, фитотерапия (настой крапивы) курсами до 1-2 мес. Назначение специфического лечения производят только по особым показаниям (при травме, оперативном вмешательстве, необходимости антикоагулянтной терапии, профессии и образе жизни, связанных с повышенной травматизацией).

Специфическую иммуносупрессивную терапию назначают только при снижении уровня тромбоцитов ниже $30-50 \times 10^9/\text{л}$ и наличии геморрагических проявлений.

В качестве терапии первой линии назначаются ГКС (преднизолон в средней суточной дозе 0,5-1 мг/кг). Лечение проводится в течение 2-4 недель или до достижения клинко-лабораторной ремиссии. Эффект терапии обычно проявляется в течение первых дней лечения. Вначале прекращается геморрагический синдром, затем начинается увеличение числа тромбоцитов. Затем снижают дозы и постепенно отменяют кортикостероиды.

Возможно использование пульс-терапии метилпреднизолоном (метипред, солюмедрол) в суточной дозе 500-1000мг в течение 3-5 дней или дексаметазон 40мг/сут. в течение 4-х дней – 4 цикла каждые 14 дней. Это уменьшает риск развития побочных эффектов ГКС.

У пациентов с тяжелыми, угрожающими жизни кровотечениями, а также для лечения и родоразрешения женщин в качестве терапии может применяться

иммуноглобулин в/в (0,4г/кг массы тела в течение 5 дней или 1г/кг в течение 2 дней внутривенно).

Терапия 2-ой линии:

1) Спленэктомия назначается при неэффективности ГКС, кратковременном ответе или наличии побочных проявлений на фоне приема ГКС (стероидный диабет, ulcerогенный эффект и др.). Однако после спленэктомии повышается риск инфекционных процессов, возможны тромбозы в системе воротной вены.

2) агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ТРО-R) – препараты неиммуносупрессивного действия, стимулирующие выработку тромбоцитов за счет активации рецептора к тромбопоэтину на тромбоцитах и МКЦ. Препараты этой группы используют при хронических рецидивирующих и рефрактерных формах болезни – ответ 75-90%. Обладают быстрым (1-4 нед) эффектом и удовлетворительным профилем безопасности. Продолжительный эффект ромиплостима может сохраняться после отмены препарата до 5 лет, ТРО-R безопасны при длительном применении.

Ромиплостим (Энплейт) - препарат для подкожного введения 1 раз в неделю. Доза препарата индивидуальна и титруется из расчета от 1 до 10 мкг/кг массы тела для установления минимальной дозы, повышающей и поддерживающей количество тромбоцитов в интервале от $50,0 \times 10^9/\text{л}$ до $200,0 \times 10^9/\text{л}$.

Элтромбопаг (Револейд) используется в таблетированной форме ежедневно внутрь за 2 ч до или после еды. Доза индивидуальна и подбирается постепенно, начиная с 50 мг в сутки; при количестве тромбоцитов менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$ доза элтромбопага повышается до максимальной (75 мг в сутки). При достижении количества тромбоцитов от $50,0 \times 10^9/\text{л}$ до $150,0 \times 10^9/\text{л}$ доза Револейда не меняется. Исключается сочетание агонистов тромбопоэтина с антацидами и статинами.

Терапия 3-ей линии:

– иммуносупрессивная терапия препаратами моноклональных антител - ритуксимаб (Мабтера) 375 мг/м². Частота введения - 1 раз в неделю; длительность курса - 4 введения. Противопоказания: хронический вирусный гепатит В.

– другая иммуносупрессивная терапия (азатиоприн, циклофосфамид, винкристин, циклоспорин А и др.).

Симптоматическое лечение геморрагического синдрома при тромбоцитопении включает местные и общие гемостатические средства. Применение хлорида кальция и викасола нецелесообразно. Местно широко используют гемостатическую губку, окисленную целлюлозу, адроксон, криотерапию, ε-аминокапроновую кислоту.

Препараты, улучшающие функции тромбоцитов:

- ε-аминокапроновая кислота, внутривенно капельно или внутрь в порошках и растворе. Препарат оказывает эффект только в дозе не менее 8,0 г/сут., оптимален дробный прием – 6-8 раз/сут.

- Этамзилат натрия или дицинон по 4 мл 12,5% раствора внутривенно или внутримышечно, затем через каждые 6 часов по 2 мл.

- Синтетические гормональные противозачаточные препараты (бисекурин, местранол, микрофоллин и др.) купируют и предупреждают маточные кровотечения. Применение данной группы препаратов повышает угрозу тромбозов.

- Моносемикарбазон адренохрома (адроксон, адреноксил) – подкожно или внутримышечно по 1 – 2 мл 0,025% раствора 2 – 4 раза в сутки. Местно препаратом орошают кровоточащую поверхность либо на нее накладывают салфетки, смоченные в адроксоне.

- Фитотерапия в комплексном лечении оказывает хороший эффект при тромбоцитопатиях. Используют майскую крапиву, тысячелистник, душицу, пастушью сумку, арнику, плоды калины, водный перец.

Гемотрансфузии, особенно обильные, резко снижают агрегационные свойства тромбоцитов, нередко приводят к усугублению клинико-лабораторных проявлений. В связи с этим показания к проведению трансфузий должны быть строго ограничены.

Тромбоцитопатии характеризуются нарушением функциональных свойств, морфологии и биохимических характеристик тромбоцитов с развитием спонтанных и посттравматических кожно-слизистых кровотечений.

Согласно современной классификации тромбоцитопатии подразделяются на две большие группы – наследственные (болезнь Виллебранда, синдром Бернара-Сулье, тромбастения Гланцмана и др.) и приобретенные (при гемобластозах, витамин-В₁₂-дефицитной анемии, при уремии, цинге, заболеваниях печени и др.).

Клиническая картина зависит от качественных и количественных дефектов тромбоцитов – тяжесть геморрагического синдрома может значительно варьировать. Чаще всего встречается микроциркуляторный тип кровоточивости, может отмечаться склонность к синяковости при малых и незначительных травмах, на месте сдавливания резинкой; периодические необильные носовые кровотечения, семейные длительные менструации у женщин и др.

Диагностика тромбоцитопатий

1. подробный сбор анамнеза больного. Обязательным является составление родословной с тщательным сбором сведений о минимальной кровоточивости у родственников. Важными вопросами являются: первый эпизод кровотечения, наличие кровотечения при прорезывании/смене или экстракции зубов; проводилась ли тонзилэктомия, были ли осложнения в виде длительного кровотечения; кровоточивость десен при чистке зубов; наличие носовых кровотечений (частота/длительность); объем менструации у девочек пубертатного возраста; проводились ли оперативные вмешательства, были ли геморрагические осложнения?

2. общий анализ крови может не иметь отклонений от нормы. Необходимо проводить подсчет тромбоцитов в ручном режиме (по Фонио) с

оценкой их размеров и морфологии. Псевдотромбоцитопения может быть следствием склеивания тромбоцитов в пробирке с ЭДТА. Это легко подтвердить, если сделать повторный забор крови в пробирку с цитратом.

3. Скрининговым тестом, указывающим на нарушение тромбоцитарного звена гемостаза, является удлинение времени капиллярного кровотечения (пробы Дьюка, Айви).

4. С целью исключения болезни Виллебранда необходимо провести исследования фактора Виллебранда (vWF).

5. Оценка функции тромбоцитов (адгезии и агрегации) при добавлении агониста агрегации (АДФ, эпинефрин, коллаген, арахидоновая кислота, тромбоксан); агглютинация тромбоцитов, индуцированная ристомисином, который активизирует связывание vWF с рецепторами тромбоцитов. При тромбоцитопатиях отмечается удлинение времени адгезии и агрегации.

Лечение тромбоцитопатий

Коррекция диеты: пища должна быть витаминизирована (витамины С, Р, А), исключаются уксус-содержащие блюда, консервированные продукты с использованием салицилатов, также рекомендуется включить в рацион арахис. Исключаются препараты, которые вызывают нарушения свойств тромбоцитов: НПВС, дезагреганты, антикоагулянты. Проводится санация хронических очагов инфекции, лечение сопутствующих заболеваний, вакцинация против гепатита А и гепатита В.

При легких местных кровотечениях возможна их остановка путем компрессии тампоном или салфеткой, пропитанных аминокaproновой или транексамовой кислотой. При развитии кровотечений средней и тяжелой степени необходимо системное введение препаратов: антифибринолитические средства (транексамовая кислота), десмопрессин и активированный рекомбинантный фактор свертывания крови VII (новосэвен). Жизнеугрожающие состояния часто требуют переливания тромбоцитов с целью компенсации их врожденной дисфункции.

Препаратом выбора является транексамовая кислота. По сравнению с аминокaproновой кислотой она обладает в 8 раз большей антифибринолитической активностью. Доза транексамовой кислоты составляет 15-25 мг/кг перорально 3-4 раза в день или 10 мг/кг внутривенно 3-4 раза в день. Ее также можно использовать для полоскания рта в случае десневых кровотечений – по 10 мл 5% раствора 4-6 раз в день, в случае заглатывания эквивалентная доза составляет 500 мг. Антифибринолитики противопоказаны при гематурии из-за опасности развития острой почечной недостаточности.

Десмопрессин является синтетическим аналогом вазопрессина (антидиуретического гормона). Имеет выраженный прокоагулянтный эффект – повышает концентрацию фактора свертывания крови VIII (FVIII) и vWF в плазме. Назначается при количественном дефиците фактора Виллебранда. Его можно вводить внутривенно, подкожно и интраназально. Стандартная доза составляет 0,3мг/кг (не более 20 мг) внутривенно (или подкожно) или 300 мг интраназально. При терапии десмопрессином может наблюдаться задержка

жидкости в организме и гипонатриемия, поэтому в течение 24-х часов после введения препарата пациентам рекомендуется ограничить объем потребляемой жидкости.

4.2 Врожденные и приобретенные коагулопатии

Гемофилия – это врожденное нарушение плазменного гемостаза, возникающее в результате дефицита или отсутствия фактора свертывания крови VIII (FVIII), фактора свертывания крови IX (FIX) или фактора свертывания крови XI (FXI). Соответственно выделяют 3 вида заболевания – гемофилия А, гемофилия В и гемофилия С соответственно.

Этиология и патогенез

Гемофилия передается по X-сцепленному рецессивному пути наследования (ген локализуется в половой хромосоме X (X_h)). Примерно у 70% пациентов имеется положительный семейный анамнез по заболеванию. Причиной гемофилии являются мутации гена, кодирующие FVIII, FIX или FXI. В 30-35% случаев возможны спорадические мутации без наличия семейного анамнеза

Эпидемиология

Распространенность гемофилии в общей популяции составляет 1:10 000 населения. Гемофилия А встречается чаще и составляет 80-85% общего числа случаев. Большинство пациентов с гемофилией – мужчины. Мужчина, больной гемофилией с хромосомным набором X_hY , не передает дефектную хромосому X_h своим сыновьям. Ее наследуют все дочери (получают X_h -хромосому от отца и X-хромосому от здоровой матери), являясь носителями патологической хромосомы, женщины передают ее половине своих сыновей (приложение, рис.20).

Известны единичные случаи гемофилии у женщин при наследовании гена одновременно от отца (с гемофилией) и от матери (носитель гена), либо у женщины с мутацией гена на одной хромосоме, когда ген на другой не активен (болезнь Шерешевского-Тёрнера и др.). У некоторых женщин, являющихся носительницами мутаций генов FVIII или FIX, также могут быть клинические проявления гемофилии.

Клиническая картина гемофилии характеризуется кровоточивостью гематомного типа, которая развивается спонтанно или связана с какой-либо травмой (как бытовой, так и хирургической).

Клинические проявления гемофилии представлены в таблице 19.

Таблица 19

Клинические проявления гемофилии	
Виды кровотечений/кровоизлияний	Частота выявления, %
Типичные	

Кровоизлияния в крупные суставы конечностей (гемартрозы)	90
Гематомы (кровоизлияния в мышцы и/или мягкие ткани)	20-40
Кровотечения из слизистых оболочек (носовые, десневые)	10
Гематурия	5-10
Жизнеугрожающие:	
в ЦНС	5
в ЖКТ	5
В области шеи/горла	2-4
Забрюшинные гематомы	2-5

Классификация гемофилии по степени тяжести

Клинические проявления зависят, как правило, от уровня активности фактора в крови (норма 50-150%), однако в клинической практике не всегда существует прямая корреляция между лабораторным и клиническим фенотипами заболевания.

Тяжелая форма (уровень фактора свертывания в крови < 1% от нормы). Возможно наличие геморрагических проявлений в неонатальном периоде в виде кефалогематом, внутричерепных кровоизлияний, кровоточивости и длительном заживлении пупочной ранки. Характерно появление геморрагического синдрома на первом году жизни с начала активного периода у ребенка (гематомы мягких тканей, посттравматические кровотечения из слизистых, гемартрозы). Поражаются в основном крупные суставы: коленные, голеностопные, локтевые и тазобедренные.

Форма средней тяжести (уровень фактора свертывания в крови от 1% до 5%). Первые признаки, как правило, развиваются после первого года. У пациентов с активностью факторов более 2% реже возникают кровоизлияния в суставы, забрюшинные гематомы, гематурии. Наиболее типичны посттравматические гематомы и длительные кровотечения, особенно при травмах слизистых оболочек.

Легкая форма (уровень фактора свертывания в крови >5%) может не проявляться на протяжении всей жизни. Геморрагический синдром обычно возникает вследствие значительных травм или при хирургическом лечении. Поражение опорно-двигательного аппарата встречается редко.

Черепно-мозговая травма у пациентов с гемофилией может сопровождаться развитием внутричерепного кровоизлияния. Травма спины может привести к кровоизлиянию в спинномозговой канал. Кроме того, возможны спонтанные кровоизлияния в ЦНС. Признаками внутричерепного кровоизлияния являются: сохраняющаяся и нарастающая головная боль, сонливость, немотивированное беспокойство или заторможенность, повторная рвота или срыгивание, другая очаговая или общая неврологическая симптоматика.

У детей первых месяцев жизни возможны кровоизлияния с минимальными симптомами или бессимптомные. Даже минимальные

кровоизлияния в ЦНС являются жизнеугрожающими, требуют экстренной госпитализации, интенсивной заместительной терапии и незамедлительного проведения КТ или МРТ головного мозга.

Острые кровотечения из ЖКТ могут проявляться в виде кровавой рвоты, рвоты «кофейной гущей» с прожилками крови, крованистого стула или мелены. Характерна резкая слабость, учащение пульса, падение АД, сухость во рту, бледность кожи. Кровотечения из ЖКТ развиваются, как правило, на фоне сопутствующей патологии ЖКТ: язвенная болезнь, эрозии, воспалительные заболевания кишечника и др. Такие кровотечения являются жизнеугрожающими, требуют экстренной госпитализации и немедленного проведения адекватной заместительной терапии.

Диагностика гемофилии:

- анамнез (отягощенная наследственность по материнской линии);
- клинические данные (выявление признаков поражения суставов в виде деформации, отека и локального повышения температуры кожи (острый гемартроз) и/или признаков нарушения подвижности, объема движений суставов, гипотрофии мышц конечности на стороне поражённого сустава, нарушение походки (деформирующая артропатия);

- лабораторные критерии:

- 1) коагулограмма (признаки гипокоагуляции за счет нарушения в I фазе свертывания крови): удлинение времени свертывания крови при нормальном времени кровотечения, удлинение активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ) при нормальном протромбиновом времени (ПТВ) и тромбиновом времени (ТВ);

- 2) снижение активности FVIII/FIX/FXI ниже 50%;

- 3) определение специфического ингибитора фактора свертывания (диагноз ингибиторной гемофилии устанавливается при титре ингибитора $\geq 0,6$ БЕ);

- 4) наличие мутаций генов FVIII или FIX;

- 5) отсутствие приобретенных коагулопатий (на фоне СКВ).

Диагноз устанавливается при наличии как минимум двух лабораторных критериев.

Консервативное лечение гемофилии – специфическая заместительная гемостатическая терапия концентратами факторов свертывания крови. В настоящее время используются очищенные, вирус-инактивированные препараты из донорской плазмы человека или рекомбинантные концентраты факторов свертывания.

Для лечения гемофилии А: криопреципитат, препараты фактора свертывания крови VIII (ФСКVIII) – гемоктин, Коате НР («Байер»), Моноклате Р («Армоур»), Октонатив-М («Фармация»), Хемофил М («Бакстер»), Иммунаде («Иммуно»). Созданы рекомбинантные препараты фактора VIII: Октоког альфа, Мороктоког альфа, Симоктоког альфа, Туроктоког альфа, Когенате («Байер»), Рекомбинате («Бакстер»), Коате НР («Байер») и Иммунаде («Иммуно»).

Для лечения больных гемофилией В также созданы активные концентраты фактора IX - Преконатив («КАБИ»), Протромплекс («Иммуно»),

Фактор IX («Авентис-Беринг»), Профилнайн СД («Альфа»), Бебулин («Бакстер», «Иммуно»), Нонаког альфа. Имеется концентрат фактора XI, который выпускается фирмой Bio Products Laboratory.

Дозы препаратов рассчитываются относительно массы тела, независимо от возраста. Частота введения зависит от режима терапии. Лечебная дозировка преперата составляет от 25МЕ/кг до 50МЕ/кг в/в струйно каждые 10-12 часов в зависимости от тяжести кровотечения и объема поражения.

При острых гемартрозах показана временная (не более чем на 3–5 дней) иммобилизация пораженной конечности в физиологическом положении. Охлаждение пораженного сустава при гемофилии противопоказано, т.к. не уменьшает кровоизлияния в полость сустава, но трансформирует острый гемартроз в хронический прогрессирующий артрит. Пункция сустава с аспирацией излившейся в сустав крови показана в следующих ситуациях: большой объем крови в полости сустава, признаки развития гнойного артрита, развитие на фоне гемартроза нервно-мышечных нарушений. После аспирации крови целесообразно в суставную полость ввести 40 – 60 мг гидрокортизона, что купирует болевой синдром, предотвращает дальнейшее свертывание крови в суставе, ослабляет деструктивные изменения в хряще, уменьшает угрозу дальнейшего прогрессирования остеоартроза.

Неспецифическая гемостатическая терапия осуществляется следующими препаратами: ингибиторы фибринолиза - ϵ -аминокапроновая кислота, транексамовая кислота (транексам) или парааминобензойная кислота (памба), этамзилат натрия (дицинон), новосэвен (рекомбинантный фактор VII). Ингибиторы фибринолиза противопоказаны при почечных кровотечениях.

Наружные кровотечения купируются как проведением заместительной терапии (факторы свертывания, криопреципитат, СЗП), так и местными воздействиями – обработкой кровоточащего участка тромбопластом, тромбином, охлажденным раствором ϵ -аминокапроновой кислоты, а также назначением ϵ -аминокапроновой кислоты внутрь.

При анемизации больного дополнительно назначают трансфузии эритроцитной массы (по показаниям). Если возникают признаки инфицирования гематомы – назначают антибиотики широкого спектра действия. Любые внутримышечные и подкожные инъекции при гемофилии противопоказаны, так как могут стать причиной развития обширных гематом.

Противопоказаны препараты антикоагулянтного и антиагрегантного типа действия; НПВС, особенно ацетилсалициловая кислота (за исключением ЦОГ-2: кеторолак, нимесулид, целекоксиб, парекоксиб и др.). Пенициллин и его полусинтетические аналоги нежелательны (вызывают дисфункцию тромбоцитов).

Первичная профилактика является наиболее эффективной для предотвращения поражения опорно-двигательного аппарата. Профилактическая терапия начинается с момента рождения ребенка при отсутствии признаков повреждения суставов, проводится до трехлетнего возраста.

Вторичная профилактика начинается после двух или более гемартрозов при наличии минимальных признаков повреждения сустава. Лечение в режиме

профилактики (по требованию) проводится для уменьшения частоты кровотечений, замедления прогрессирования поражения опорно-двигательного аппарата и улучшения качества жизни. Профилактическая терапия не устраняет уже развившееся повреждение суставов.

Третичная профилактика назначается в любом возрасте при наличии повреждения сустава/суставов. Может быть постоянной или краткосрочной (периодической). Стандартный режим вторичной и третичной профилактики проводится в дозировке 20-40 МЕ/кг 2-3 раза в неделю.

В профилактике хронических остеоартрозов при гемофилии наряду с заместительной терапией необходимо использование лечебной физкультуры, плавания, терренкура, что предотвращает развитие контрактур и атрофии мускулатуры. Необходимо предупреждение травм конечностей, противопоказаны контактные виды спорта, единоборства.

Из хирургических методов лечения используются субтотальная синовэктомия, а также редрессация, ахиллопластика и дистракция костей с целью восстановления суставной щели, эндопротезирование.

Вакцинация

Пациенты с гемофилией могут быть вакцинированы. Особенно важно проведение вакцинации от гепатита В. При вакцинации предпочтение отдается оральному или подкожному введению препарата, по сравнению с внутримышечным или внутрикожным. Если для данной вакцины доступен только внутримышечный путь введения, необходима заместительная терапия для предотвращения развития гематомы. В этом случае заместительную терапию проводят накануне вакцинации. В день вакцинации введение препарата не рекомендуется. Нельзя проводить вакцинацию во время кровотечения.

Лечение ингибиторной формы гемофилии

Появление ингибитора к FVIII/FIX считается самым тяжелым осложнением, связанным с лечением гемофилии. Ингибиторы – алло-антитела (IgG), которые нейтрализуют экзогенные FVIII/FIX. Появление ингибитора в основном проявляется отсутствием клинического ответа на стандартную терапию концентратами факторов свертывания или появлением кровотечений на фоне профилактической терапии. Наиболее часто ингибиторы появляются у ранее нелеченых пациентов с тяжелой формой гемофилии.

Для получения гемостатического эффекта при ингибиторной форме заболевания необходимо применение препаратов шунтирующего действия:

- антиингибиторный коагулянтный комплекс (Фейба) содержит факторы II, IX, X в неактивной форме и FVII (активированный). Используют в дозе 50-100 Ед/кг каждые 12 часов (при проведении индукции иммунологической толерантности (ИИТ) до снижения титра ингибитора менее 2 БЕ; затем в дозе 30-100 Ед/кг 2-3 раза в неделю;

- эптаког альфа (активированный) (коагил, фактор свертывания VIIa) назначается в дозе 90-120 мкг/кг каждые 2-4 часа до остановки кровотечения.

Приобретенные коагулопатии

Приобретенные коагулопатии – состояния, вызванные нарушением плазменно-коагуляционного гемостаза на фоне различных патологических состояний, операционных вмешательств и приема ряда препаратов (антикоагулянтов прямого и непрямого действия). Клинические проявления коагулопатий в виде кровотечений отмечаются только в 16% случаев, чаще выявляются лабораторные признаки (66%).

1. Печеночная коагулопатия

Развивается на фоне тяжелой патологии печени (хронический гепатит, цирроз печени, опухолевое поражение печени и др.).

Механизм развития:

- снижение синтеза факторов коагуляции;
- синтез дефектных факторов коагуляции (патологический фибриноген);
- дефицит витамина К (пищевой дефицит, нарушенный синтез витамин К – зависимых факторов свертывания, нехватка желчных солей - обструктивная желтуха);
- тромбоцитопения (гиперспленизм с секвестрацией тромбоцитов, снижение продукции тромбопоэтина);
- сниженная деградация активированных факторов коагуляции (ДВС-синдром);
- повышенная активация фибринолитической системы - гиперфибринолиз.

Клиническая характеристика: экхимозы, желудочно-кишечные кровотечения, кровотечение из варикозных вен, носовое кровотечение, кровоточивость из мест венепункций; кровотечения, вызванные процедурами.

Диагностика: удлинение ПТВ и АЧТВ вследствие дефицита факторов свертывания; тромбоцитопения в результате повышенной секвестрации в селезенке, повышенного разрушения и сниженной продукции тромбоцитов; функциональные дефекты тромбоцитов; гиперактивация фибринолиза.

Лечение:

- трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) 10-15мл/кг для восполнения дефицита факторов свертывания;
- криопреципитат (1 доза на 10 кг массы тела пациента) при снижении фибриногена менее 1 г/л под контролем ПТВ и АЧТВ;
- трансфузии тромбоцитарной массы при снижении тромбоцитов менее 50тыс/мкл;
- десмопрессин (аналог вазопрессина) в дозе 0,3мкг/кг/сут;
- антифибринолитики (аминокапроновая кислота, транексам, трасилол) для уменьшения объема интраоперационной кровопотери и снижения потребности в трансфузии компонентов и препаратов крови

2. Уремическая коагулопатия

Механизм развития:

- Дисфункция тромбоцитов и снижение адгезии тромбоцитов (один из возможных механизмов этого – повышение синтеза и экспрессии оксида азота эндотелием);

- снижение агрегации тромбоцитов под воздействием фенолов, мочевины и "молекул средней массы" в концентрациях, обнаруженных при уремии;

- кровопотери при использовании гепарина (во время сеансов гемодиализа).

Диагностика: время кровотечения удлинено; агрегация тромбоцитов снижена; ПТВ, ТВ, АЧТВ немного удлинены.

Лечение:

- десмопрессин в дозе 0,3мкг/кг в/в в течение 12 часов;

- криопреципитат – 10доз;

- эритропоэтины при снижении гематокрита менее 30%

3. Гемодилюционная коагулопатия обусловлена кровопотерей, массивными трансфузиями компонентов крови и кровезаменителей, гемодилюцией. Данный вид коагулопатии диагностируют примерно у трети всех пациентов с травматическими кровотечениями при госпитализации.

Механизм развития: сочетание шока, вызванного кровотечением, образования комплекса тромбин-тромбомодулин в травмированной ткани и активация фибринолитических и антикоагулянтных механизмов.

Лечение:

- трансфузии СЗП (1-2 дозы плазмы на каждые 4-5 доз эритроцитов) и криопреципитата (2 дозы на 10 кг массы тела пациента при снижении фибриногена менее 1 г/л) с целью возмещения факторов свертывания;

- использование антифибринолитиков: трасилол (контрикал) 200-500тыс ЕД сначала в/в болюсно, затем в виде непрерывной в/в инфузии – 2 500 000 Ед/сут

4. Передозировка прямых антикоагулянтов (гепарина)

Клиника: развитие кровотечений различной локализации.

Диагностика: удлинение ТВ и АЧТВ.

Лечение:

- нефракционированный гепарин (НФГ): вводится антидот протамин сульфат в/в в дозе 1мг/100 ЕД НФГ;

- низкомолекулярные гепарины (НМГ): эффективного антидота нет; вводится протамин сульфат в/в в дозе 1 мг/100 анти Ха активности НМГ, повторно — 0,5 мг/100 анти Ха активности НМГ (протамин сульфат ингибирует не более 50% активности НМГ); при возникновении кровотечения используется инфузия свежезамороженной плазмы (СЗП) в дозе 5-8 мл/кг.

- фондапарин: антидота нет, рекомендуется симптоматическая терапия (инфузия СЗП, плазмаферез).

5. Передозировка непрямых антикоагулянтов (варфарина)

Диагностика: удлинение протромбинового времени (ПТВ) и увеличение Международного нормализованного отношения (МНО) более 3.

Лечение:

- если МНО 3-6 (кровотечение отсутствует) – пропустить один прием препарата и снизить его дозу;

- если МНО 6-10 (кровотечение отсутствует): назначить викасол (витамин К) в дозе 1-2 мг внутрь или подкожно, контроль МНО через 12-24 часа, возобновление терапии при терапевтических значениях МНО;
- если МНО более 10 (кровотечение отсутствует): назначить викасол (витамин К) в дозе 2-4 мг внутрь или подкожно, контроль МНО через 12-24 часа, возобновление терапии при терапевтических значениях МНО;
- кровотечение на фоне высокого значения МНО: введение викасола в/в 5-10мг, инфузия СЗП (15мл/кг) в/в или концентрата факторов протромбинового комплекса (протромплекс) в/в.

4.3 Врожденные и приобретенные вазопатии (васкулиты)

Болезнь Рандю-Ослера (наследственная геморрагическая телеангиоэктазия) - это наследственное заболевание, характеризующееся трансформацией мелких сосудов в множественные телеангиоэктазии с локализацией на коже, слизистых и серозных оболочках, а также наличием артериовенозных шунтов во внутренних органах и аневризм, и проявляющееся кровоточивостью.

Первое описание болезни принадлежит Н. G. Satton (1864), которое было позднее дополнено французским врачом Н. J. L. M. Rendu (1844-1902); английским врачом F. P. Weber (1863-1962) и канадским врачом W. Osler (1849-1919).

Эпидемиология: Заболевание встречается во всех расовых и этнических группах с одинаковой частотой у мужчин и женщин.

Этиология: Болезнь Ослера-Рандю-Вебера наследуется по аутосомно-доминантному типу. За развитие болезни ответственны два гена. Первый ген, ответственный за эндоглин (ENG), располагается на хромосоме 9q33-q34. Второй ген, ответственный за активиноподобный рецептор для фермента киназы - 1(ALK1), расположен на хромосоме 12q13.

Патогенез: Мутация упомянутых генов, участвующих в восстановлении тканей и ангиогенезе, приводит к развитию дефектов соединений и дегенерации эндотелиальных клеток, слабости периваскулярной соединительной ткани, что является причиной дилатации капилляров и посткапиллярных венул и приводит к формированию телеангиоэктазий и артериовенозных шунтов.

Клиника: Болезнь клинически проявляется чаще в возрасте после 20 лет, но первые признаки могут появляться и раньше. Телеангиоэктазии обычно локализуются на слизистой оболочке носа, губ, десен, языка, щек, ЖКТ, респираторного и мочевого тракта, на коже волосистой части головы, лица, конечностей, туловища, а также на конъюнктиве и под ногтями.

Обычно телеангиоэктазия имеет размер менее 5 мм и при надавливании бледнеет. При поражении печени, вследствие сброса крови из печёночных артерий через артериовенозные шунты в бассейн портальной вены, формируется портальная гипертензия и возможно развитие цирроза печени. Артериовенозные шунты могут приводить к артериальной гипертензии и сердечной недостаточности.

Главным симптомом болезни являются частые, спонтанные, усиливающиеся с возрастом кровотечения из патологических сосудов. Чаще встречаются носовые кровотечения (90 %), так как телеангиэктазии, располагающиеся на слизистой оболочке носа, более склонны к кровотечению, чем кожные.

Реже отмечаются кровотечения из желудочно-кишечного тракта, лёгких, почек, мочевыводящих путей, кровоизлияния в мозг, оболочки мозга, сетчатку.

Носовые кровотечения усиливаются на фоне ринита и других воспалительных заболеваний, при механических травмах, на фоне стрессовых ситуаций, умственного и физического перенапряжения, недостаточного сна, работы в ночное время, приема алкоголя и острой пищи, особенно с уксусом, который нарушает агрегацию тромбоцитов, после приема ацетилсалициловой кислоты и других дезагрегантов.

Диагноз наследственной геморрагической телеангиоэктазии может быть установлен на основании любых трёх критериев:

- множественные телеангиоэктазии на характерных участках (губы, ротовая полость, нос, ушные раковины);
- повторяющиеся спонтанные кровотечения;
- висцеральные поражения - телеангиоэктазии в ЖКТ, респираторном тракте (с кровотечениями или без), артериовенозные шунты в лёгких, печени, головном мозге и позвонках;
- семейный характер заболевания.

При частых и обильных кровотечениях развивается постгеморрагическая анемия; при артериовенозных шунтах - эритроцитоз, повышенное содержание гемоглобина в крови.

Лечение:

Для остановки кровотечений используют локальные воздействия: орошение полости носа (с помощью резиновой груши или шприца) охлажденным 5% раствором аминокапроновой кислоты. Тампонады носа малоэффективны, травмируют слизистую оболочку, способствуют обильным и опасным последующим кровотечениям, возникающим вскоре после удаления тампона. Местные орошения кровоточащей слизистой оболочки тромбопластином, тромбином, перекисью водорода недостаточно надежны и в лучшем случае лишь на некоторое время останавливают или уменьшают кровотечение.

Из оперативных вмешательств более эффективно замораживание. Сначала вводят в полость носа гемостатический тампон или губку, смоченную в жидком азоте. Далее производят деструкцию телеангиэктазии с помощью криоаппликатора с циркуляцией азота (температура наконечника -196°C); время каждого замораживания – 30–90 с. Затем проводят 4–8 сеансов (с промежутками в 1–2 дня) однократных распылений жидкого азота в полости носа, что устраняет сухость слизистой оболочки и образование на ней корок. Продолжительность эффекта от нескольких месяцев до 1 года и более.

Викасол, хлорид кальция, желатин, дицинон не купируют и не предотвращают кровотечений.

Профилактика носовых кровотечений: следует исключить прием алкогольных напитков, включая пиво, острых блюд, уксуса, пряностей. Не рекомендуется назначать лекарственные препараты, нарушающие функциональные свойства тромбоцитов (НПВС и др.), а также антикоагулянты, фибринолитики.

Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейн-Геноха) – асептическое воспаление мелких сосудов, обусловленное повреждающим действием иммунных комплексов, проявляющееся геморрагиями, нарушением внутрисосудистой гемокоагуляции и микроциркуляторными расстройствами.

Этиология заболевания неизвестна. Возможна связь со стрептококковой и вирусной инфекцией. Провоцирующими факторами наряду с инфекциями служат прививки, пищевая и лекарственная аллергия, охлаждение, травмы, укусы насекомых, инсоляция, сенсибилизация эндогенными белками и метаболитами. В случаях хронического течения имеют значение аутоиммунные механизмы.

Основное значение придается повреждающему действию на сосуды низкомолекулярных комплексов антиген – антитело. При этом повреждаются эндотелий, активизируется система комплемента и система гемостаза. Образующиеся хемотаксические факторы приводят к развитию асептического воспаления. Васкулит протекает по типу тромбоваскулита с фибриноидным некрозом, периваскулярным отеком, блокадой микроциркуляции, глубокими дистрофическими изменениями и геморрагиями. В процесс могут быть вовлечены сосуды любой области, в том числе легких, мозга и его оболочек.

В клинической картине выделяют следующие основные синдромы: кожный, суставной, абдоминальный и почечный.

Кожный синдром встречается наиболее часто и характеризуется симметричным появлением на конечностях, ягодицах и реже на туловище пестрой геморрагической сыпи васкулитно-пурпурного типа, иногда с уртикарными элементами. При надавливании элементы сыпи не исчезают и оставляют после себя длительно сохраняющуюся пигментацию (гемосидероз).

Суставной синдром возникает часто вместе с кожными проявлениями или спустя несколько часов или дней после них. В крупных суставах отмечается боль разной интенсивности. Через несколько дней боль, для которой характерна летучесть, исчезает, но при новой волне высыпаний может возникнуть опять. В ряде случаев суставное поражение характеризуется стойкостью и упорством, напоминая ревматоидный полиартрит.

Абдоминальный синдром чаще наблюдается у детей. Основной признак – боль в животе, постоянная или схваткообразная, иногда очень интенсивная. Обусловлена боль кровоизлияниями в стенку кишки, геморрагиями в субсерозный слой и в брыжейку. Клинически это проявляется кровавой рвотой, меленой или наличием свежей крови в кале. Могут быть тенезмы и частый стул или, наоборот, задержка стула. С самого начала определяется лихорадка. При обильных кровотечениях развиваются коллапс и острая постгеморрагическая анемия. В коагулограмме определяется гипертромбоцитоз и гиперкоагуляция.

У значительной части больных абдоминальный синдром непродолжителен и проходит в течение первых 2 – 3 дней. Периоды сильной боли могут чередоваться с безболевыми промежутками, продолжающимися около 1 - 3 часов. Это облегчает дифференциацию абдоминального синдрома с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. Особенно трудна такая дифференциация при отсутствии кожно-суставных проявлений и наличии симптомов раздражения брюшины. Чаще всего абдоминальный синдром симулирует острую кишечную непроходимость (инвагинацию), аппендицит, прободение язвы желудка. Дифференциальная диагностика трудна еще и потому, что сам геморрагический васкулит может стать причиной развития всех перечисленных заболеваний органов брюшной полости.

Почечный синдром. Поражение почек при геморрагическом васкулите является наиболее серьезным осложнением, так как может привести к развитию острой или хронической почечной недостаточности. Поражение почек клинически может протекать по типу острого, подострого, реже – хронического гломерулонефрита. Основными клиническими признаками поражения почек является микро- или макрогематурия, сочетающаяся с умеренной протеинурией, цилиндрурией.

Наряду с перечисленными синдромами возможно поражение легких, сердечно-сосудистой и нервной системы.

В крови специфические изменения не выявляются. Обычно лишь при тяжелом течении обнаруживают гипохромную анемию (вследствие кровотечений или поражения почек), лейкоцитоз, сдвиг лейкоформулы влево. Количество тромбоцитов в пределах нормы или может быть снижено за счет формирования тромбоцитопении потребления. Параметры коагулограммы (время свертывания крови, время рекальцификации, протромбиновый индекс) не изменены. При геморрагическом васкулите отмечается гиперфибриногенемия, увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Лечение. Обязательна госпитализация и соблюдение строгого постельного режима не менее 3-х недель. Следует избегать охлаждения, пищевых и лекарственных аллергенов (антибиотики, сульфаниламиды, витамины). Базисным методом лечения является гепаринотерапия в мини-дозах – по 300-400 ед./кг в сутки. При недостаточной эффективности дозу препарата увеличивают по 100 ед./кг в сутки. Если и в этом случае не достигается желаемый эффект, к лечению подключают трансфузии СЗП по 300 – 400 мл. При тяжелом течении заболевания рекомендуется прием преднизолона коротким курсом (3–5 дней). Обязательно «прикрытие» такой терапии назначением гепарина. Хороший эффект оказывает лечебный плазмаферез.

Тестовые задания

01. Для диагностики гемофилии информативно:

- 1) определение времени свертываемости;
- 2) определение времени кровотечения;
- 3) определение плазминогена;
- 4) определение АЧТВ.

02. Гемофилия является?

- 1) приобретенной коагулопатией;
- 2) наследственной коагулопатией;
- 3) наследственной тромбоцитопатией
- 4) приобретенной тромбоцитопенией

03. Дефицит какого фактора свертывания выявляется при гемофилии А?

- 1) фактор VIII
- 2) фактор IX
- 3) фактор X
- 4) фактор XI

04. Какой препарат наиболее эффективен для остановки кровотечения при гемофилии А?

- 1) этамзилат натрия;
- 2) аминокaproновая кислота;
- 3) препарат VIII фактора свертывания;
- 4) викасол.

05. Для диагностики гемофилии не применяется:

- 1) определение времени свертываемости;
- 2) определение времени кровотечения;
- 3) определение уровня VIII фактора свертывания;
- 4) определение АЧТВ.

06. Какой тип кровоточивости характерен для гемофилии:

- 1) гематомный;
- 2) петехиально-пятнистый;
- 3) ангиоматозный;
- 4) смешанный.

07. Патогенез иммунной тромбоцитопении обусловлен:

- 1) недостаточным образованием тромбоцитов;
- 2) повышенным потреблением тромбоцитов;
- 3) разрушением тромбоцитов антителами;
- 4) наследственными нарушениями образования тромбоцитопоэтинов;
- 5) механической травмой тромбоцитов вследствие увеличения селезенки.

08. Для геморрагического васкулита характерно:

- 1) гематомный тип кровоточивости;
- 2) васкулитно-пурпурный тип кровоточивости;

- 3) удлинение времени свертывания;
- 4) снижение протромбинового индекса;
- 5) тромбоцитопения.

09. К препаратам, способным вызвать тромбоцитопению, относятся:

- 1) ацетилсалициловая кислота;
- 2) бруфен;
- 3) фуросемид;
- 4) индометацин;
- 5) все перечисленные.

10. При первичной иммунной тромбоцитопении:

- 1) число мегакариоцитов в костном мозге увеличено;
- 2) число мегакариоцитов в костном мозге снижено;
- 3) характерно увеличение печени;
- 4) может возникнуть гипохромная анемия.

11. Нарушения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза можно выявить при определении:

- 1) времени свертываемости;
- 2) времени кровотечения;
- 3) тромбинового времени;
- 4) плазминогена.

12. При каком заболевании для лечения тромбоцитопении целесообразно проведение спленэктомии?

- 1) гемофилия;
- 2) болезнь Рандю – Ослера;
- 3) болезнь Шенлейн – Геноха;
- 4) иммунная тромбоцитопения.

13. ДЛЯ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ХАРАКТЕРЕН:

- 1) гематомный тип кровоточивости;
- 2) петехиальный тип кровоточивости;
- 3) васкулитно-пурпурный тип кровоточивости.

14. КАКОЙ ПРЕПАРАТ УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ:

- 1) аминокaproновая кислота;
- 2) викасол
- 3) этамзилат натрия
- 4) аскорутин.

15. В ЛЕЧЕНИИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ:

- 1) эффективны глюкокортикостероиды;
- 2) спленэктомия не эффективна;
- 3) цитостатики не применяются;
- 4) применяется викасол.

16. СОСУДЫ КАКОГО КАЛИБРА ПОРАЖАЮТСЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ШЕНЛЕЙН-ГЕНОХА?

- 1) крупные;
- 2) средние, мышечного типа;
- 3) мелкие - капилляры и артериолы.

17. Какие виды приобретенной коагулопатии возможны?

- 1) печеночная коагулопатия;
- 2) уремическая коагулопатия;
- 3) передозировка антикоагулянтами;
- 4) все перечисленные

18. Какой метод назначения ГКС при ИТП не используется?

- 1) преднизолон 0,5-1,0мг/кг 2-4 недели;
- 2) дексаметазон 40мг/сут – 4 дня;
- 3) гидрокортизон 120мг/сут;
- 4) пульс-терапия метипредом 500-1000мг/сут

19. Какой метод остановки носового кровотечения при болезни Рандю-Ослера наиболее эффективен?

- 1) тампонада носа;
- 2) прижигание слизистой носа;
- 3) орошение слизистой носа охлажденным 5% раствором аминокaproновой кислоты;
- 4) орошение слизистой носа 33% раствором перекиси водорода

20. Какие гемостатики не используют при тромбоцитопатии?

- 1) транексам, аминокaproновая кислота;
- 2) дицинон, этамзилат натрия;
- 3) викасол, кальция хлорид;
- 4) десмопрессин

Эталонны ответов									
01-4	02-2	03-1	04-3	05-2	06-1	07-3	08-2	09-5	10-1
11-2	12-4	13-2	14-3	15-1	16-3	17-4	18-3	19-3	20-3

Задача №1

Больной С., 20 лет, госпитализирован с жалобами на боли и припухлость правого коленного сустава.

В анамнезе – с раннего детского возраста частые кровоизлияния в суставы нижних конечностей, гематомы в местах ушибов. Наследственность отягощена - родной брат и дядя по линии матери умерли в молодом возрасте из-за кровотечения.

Объективно: кожные покровы обычной окраски, на коже правой голени крупная гематома. Коленные суставы, больше правый, деформированы. Кожа над правым коленным суставом гиперемирована, горячая на ощупь, движения в этом суставе ограничены и болезненны. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений - 90 в минуту. АД – 110 и 70 мм рт. ст. Живот мягкий при пальпации, безболезненный. Моча (со слов больного) обычной окраски.

В анализе крови: Нв 110 г/л., эр. $3,0 \times 10^{12}/л.$, лейкоц. $5,7 \times 10^9/л.$, п. 4 %, с. 62 %, лимф. 28 %, м. 6 %, тромбоциты $200,0 \times 10^9/л.$, СОЭ 20 мм/ч. Время свертывания крови 17 мин., время кровотечения 5 мин, АЧТВ 55 сек., ТВ 90 сек.

Вопросы

1. Какой геморрагический диатез имеется у пациента?
2. Какие дополнительные лабораторно-инструментальные исследования можно назначить больному для уточнения диагноза?

3. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальную диагностику?
4. Лечение и его обоснование.

Задача №2

Больная В., 25 лет, обратилась к участковому терапевту с жалобами на частые спонтанные носовые кровотечения, кровоточивость десен, появление на коже мелких гематом после ушибов, обильные менструации. Изменения появились месяц назад после длительного пребывания на солнце.

Объективно: кожные покровы обычной окраски, на коже голеней, стоп и живота определяются множественные геморрагии петехиального типа. Периферические лимфатические узлы не увеличены. На слизистой оболочке ротовой полости множественные мелкоточечные геморрагии. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений - 80 в минуту. АД – 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий при пальпации, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Моча (со слов больной) обычной окраски.

В анализе крови: Hb 110 г/л., эр. $3,0 \times 10^{12}/л.$, лейкоц. $5,5 \times 10^9/л.$, п. 4 %, с. 60%, лимф. 30%, м. 6%, тромбоциты $30,0 \times 10^9/л.$, СОЭ 20 мм/ч. Время свертывания крови 8 мин., время кровотечения 10 мин.

Вопросы

1. Какой геморрагический диатез имеется у пациентки?
2. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальную диагностику?
3. Перечислите необходимые методы обследования для уточнения диагноза.
4. Лечение и его обоснование.

Задача №3

Больная С., 28 лет, обратилась к врачу с жалобами на боли в голеностопных суставах, появление на коже нижних конечностей мелких высыпаний. Изменения появились около 3-х дней назад после перенесенной аденовирусной инфекции.

Объективно: кожные покровы обычной окраски, на коже голеней, стоп и бедер определяются множественные багровые высыпания папулезного типа, не сопровождающиеся зудом. При надавливании сыпь не исчезает, имеет симметричный характер. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Голеностопные суставы отечные, болезненные. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений - 82 в минуту. АД – 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий при пальпации, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Моча (со слов больной) обычной окраски. Нарушений стула не было.

В анализе крови: Hb 125г/л., эр. $3,5 \times 10^{12}/л.$, лейкоц. $6,5 \times 10^9/л.$, п. 5%, с. 70%, лимф. 15%, м. 5%, тромбоциты $230,0 \times 10^9/л.$, СОЭ 20мм/ч. Время свертывания крови 9 мин., время кровотечения 4 мин.

Вопросы

1. Какой геморрагический диатез имеется у пациентки?
2. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальную диагностику?
3. Перечислите необходимые методы обследования для уточнения диагноза.
4. Лечение и его обоснование.

Приложения

Таблица 1

Нормальные показатели периферической крови взрослого человека

Показатели	Пол	Абсолютное количество	Относительные величины
Эритроциты	М	$4,0-5,5 \times 10^{12}/л$	
	Ж	$3,5-4,5 \times 10^{12}/л$	
Гемоглобин	М	130–160 г/л	
	Ж	120–150 г/л	
Цветовой показатель			0,85–1,05
Гематокрит	М		40–48%
	Ж		36–42%
Ретикулоциты		2–12‰	
Объем эритроцитов	М	20-36 мл/кг	
	Ж	19-31 мл/кг	
Тромбоциты		$150-400 \times 10^9/л$	
Лейкоциты		$4,0-8,8 \times 10^9/л$	
Палочкоядерные нейтрофилы		$0,04-0,3 \times 10^9/л$	1–6%
Сегментоядерные нейтрофилы		$2,0-5,5 \times 10^9/л$	45–70%
Эозинофилы		$0,04-0,35 \times 10^9/л$	1–5%
Базофилы		$0-0,09 \times 10^9/л$	0–1%
Лимфоциты		$1,2-3,5 \times 10^9/л$	18–40%
Моноциты		$0,08-0,60 \times 10^9/л$	2–9%
СОЭ	М	1–10 мм/ч	
	Ж	2–15 мм/ч	

Таблица 2

**Нормальные показатели миелограммы
(пунктата костного мозга) здоровых людей**

Клеточные элементы		Содержание, %
Клетки гранулоцитарного ряда (миелоидные клетки) – 54,8-68,9%	Недифференцированные бласты	0,1–1,1
	Миелобласты	0,1–3,0
	Промиелоциты	0,5–5,0
	Нейтрофильные миелоциты	7,0–20,0
	Нейтрофильные метамиелоциты	8,0–18,0
	Палочкоядерные нейтрофилы	9,5–23,7
	Сегментоядерные нейтрофилы	12,0–24,0
	Эозинофильные миелоциты	0,5–4,0
	Эозинофильные метамиелоциты	0,1–2,2
	Палочкоядерные эозинофилы	0,0–2,0
	Сегментоядерные эозинофилы	0,1–5,0
	Базофильные миелоциты	0,0–0,1
	Базофильные метамиелоциты	0,0–0,3
	Палочкоядерные и сегментоядерные базофилы	0,0–0,5
Клетки эритроидного ряда (красный росток) - 15,1-27,1%	Проэритробласты	0,2–1,0
	Базофильные эритробласты	0,8–3,5
	Полихроматофильные эритробласты	7,5–15,0
	Оксифильные эритробласты	0,1–1,0
	Полихроматофильные нормобласты	6,0–15,0
	Оксифильные нормобласты	0,0–1,0
	Лимфоциты	6,0–15,0
	Моноциты	0,1–2,5
	Плазматические клетки	0,0–1,5
	Мегакариоциты	0,3–0,5

Количество мегакариоцитов в мкл	50–150
Количество миелокариоцитов (клеточность костного мозга) в тыс. в 1 мкл	42,0–195,0
Соотношение лейкоциты/эритроциты	3:1–4:1

Таблица 3

Нормальные показатели свертывающей системы крови

Показатель	Нормальные колебания	Метод определения
Количество тромбоцитов	150-400 × 10 ⁹ /л	
Время (длительность) кровотечения	2-5 мин	по Дьюку
Время свертывания крови	5-10 мин 3-5 мин	по Ли-Уайт по Сухареву
Время рекальцификации плазмы (ВРП)	60-120 сек 80-140 сек	по Бергергоф, Рока по Howell
Активированное время рекальцификации (каолиновое время)	50-70 сек	богатая тромбоцитами плазма
	77-116 сек	бедная тромбоцитами плазма: с несанкционированным каолином;
	60-102 сек	с легкой фракцией каолина
Концентрация фибриногена	2-4 г/л	по Рутберг (модификация Котовщиковой-Федоровой)
Фибринолитическая активность цельной крови	8-20%	по Котовщиковой, Кузник
Время лизиса сгустка (время лизиса эуглобулиновой фракции)	От 2 до 4 часов норма варьирует, определяется индивидуально в каждой лаборатории	по Коваржеку
Протромбиновое время	11-15 сек	
Протромбиновый индекс МНО	93-108% близко к 1,0 и < 1,4	по Квику
Тромбиновое время	при активности	тромбина 13-15 сек должно

	совпадать с временем рекальцификации плазмы, при активности тромбина 30 сек отклонение от ВРП не должно превышать 4 сек	
Толерантность плазмы к гепарину	7-11 мин	по Сигг (однопробирочный)
Фактор Виллебранда	90-180%	
Антитромбин III	85-115%	по Abildgaard
Ретракция кровяного сгустка	66-88% 48-64%	по Кузник-Котовщиковой по Балуда с соавт.
АЧТВ	30-42 сек	
Этаноловый тест	(-)	по Godal с соавт.
Фенантролиновый тест	27,2-40,3 мкг/мл	по Момот, Елыкомову с соавт.

СХЕМА КРОВЕТВОРЕНИЯ

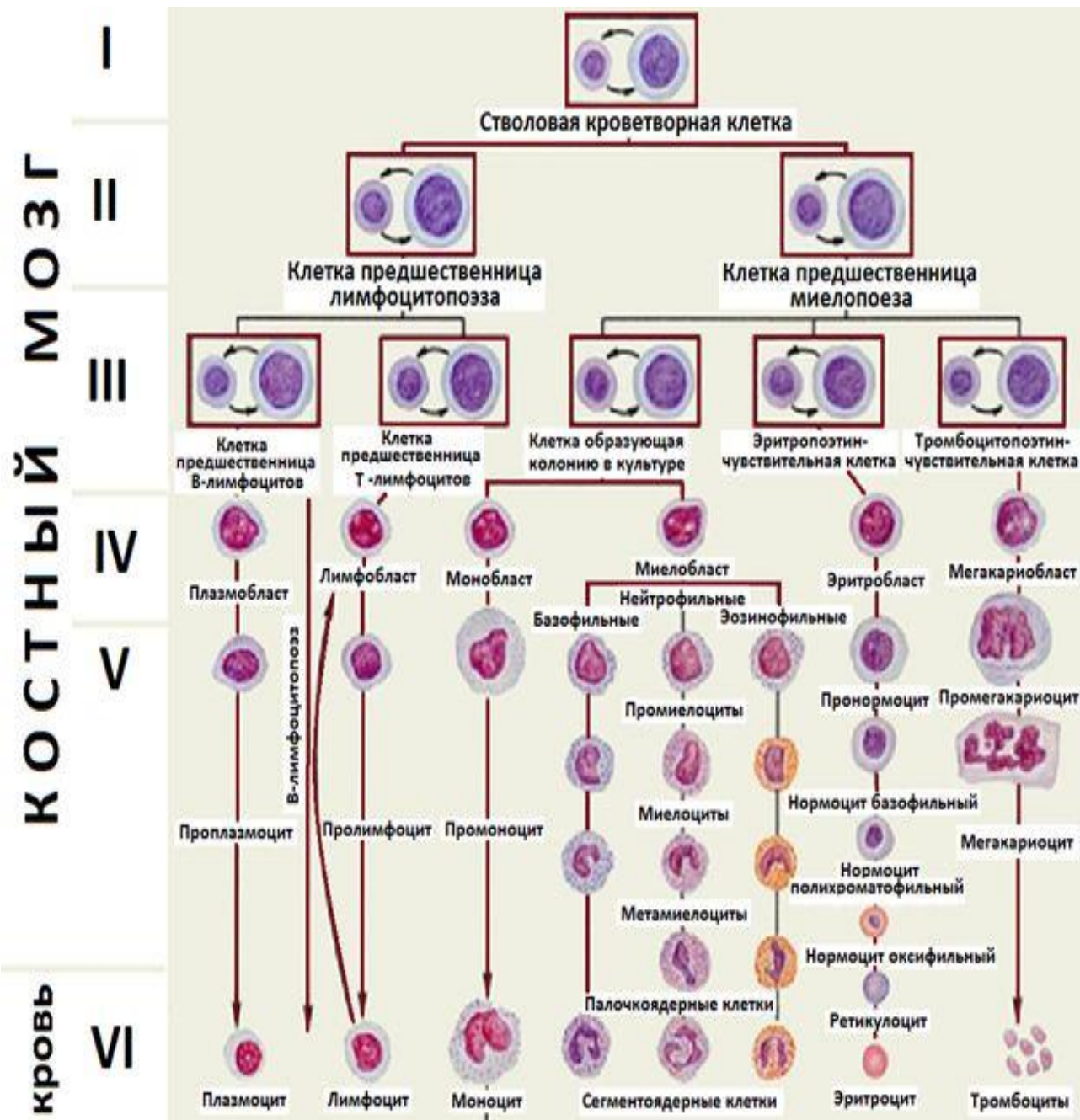
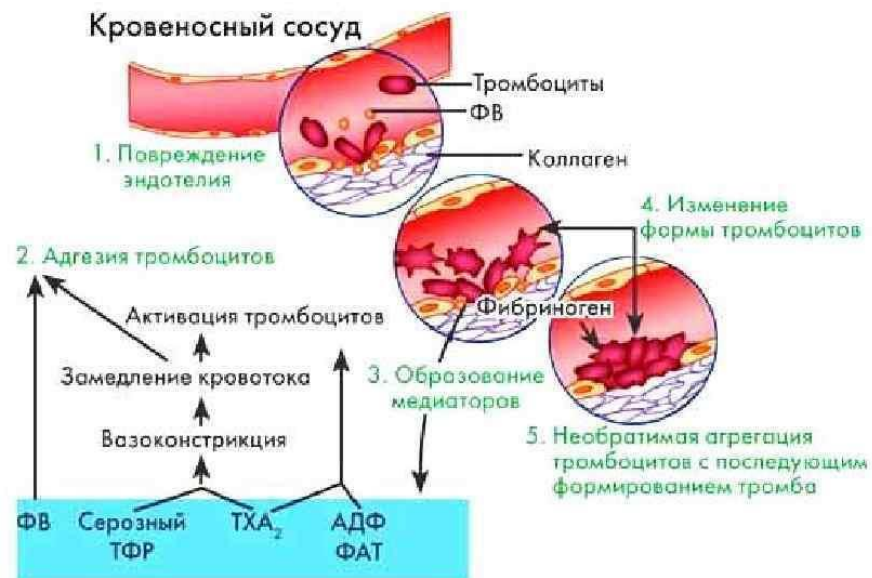


Рис. 1 Схема кроветворения

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз



Примечания. ФВ – фактор Виллебранда, ТФР – тромбоцитарный фактор роста, TXA_2 – тромбоксан A_2 , ФАТ – фактор активации тромбоцитов.

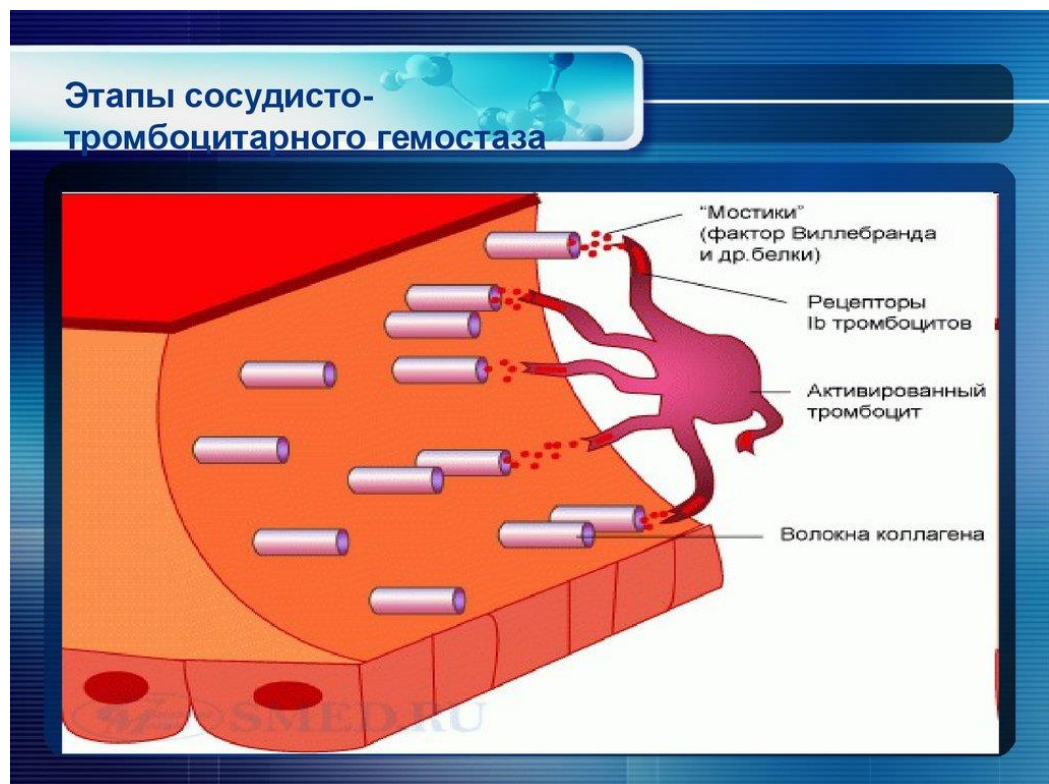


Рис. 2 Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз



Рис. 3 Плазменно-коагуляционный гемостаз (схема)



Рис. 4 Схема фибринолиза

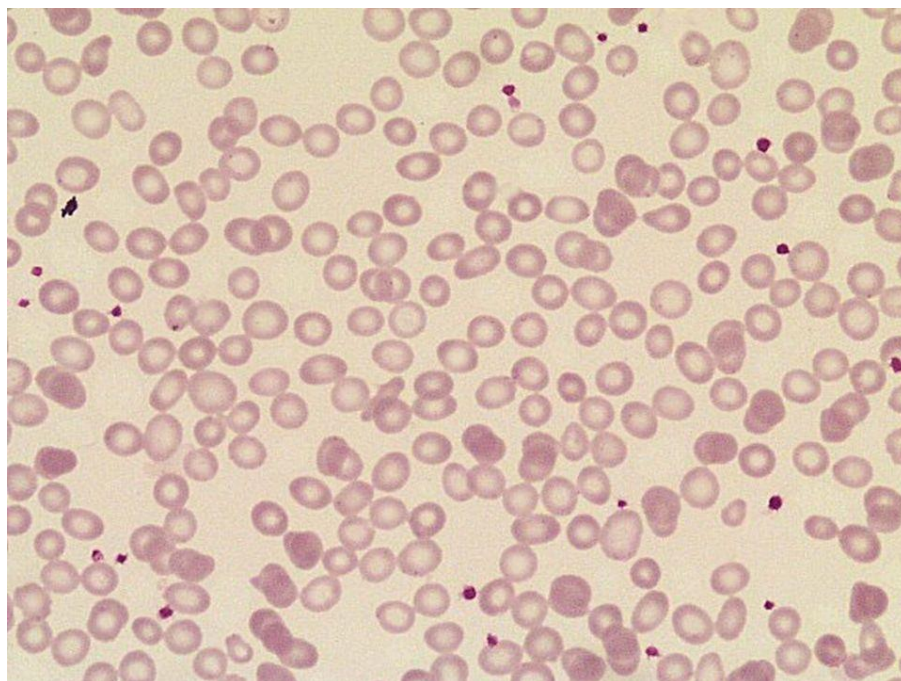


Рис. 5 Гипохромия и микроцитоз эритроцитов при ЖДА



Рис. 6 Патогенез анемии хронических заболеваний

Картина крови и костного мозга у больных В₁₂-дефицитной анемией

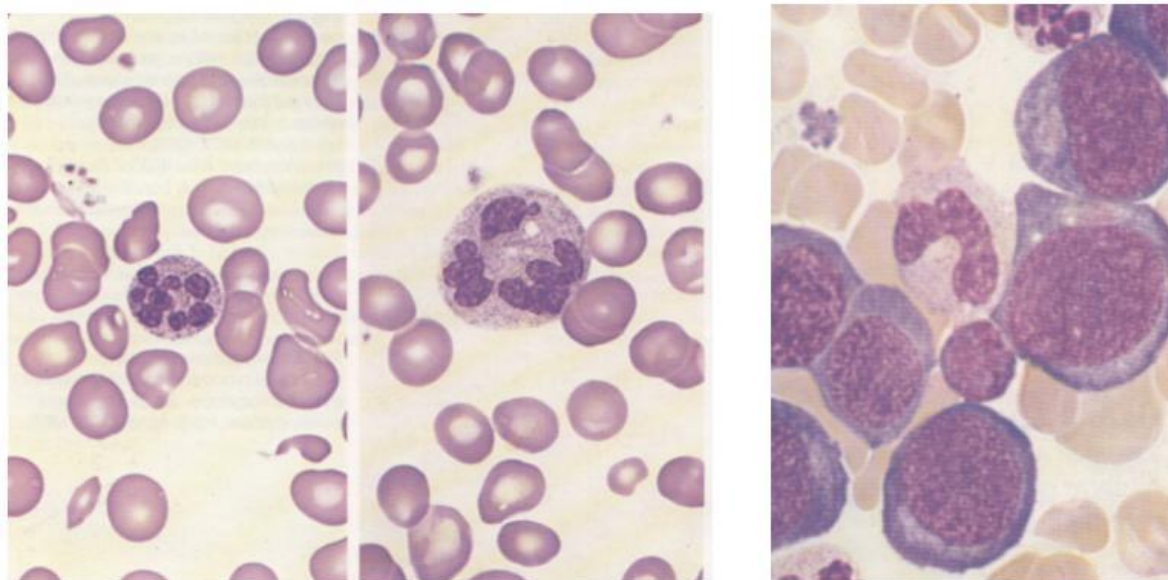


Рис. 7 Мегалобластная анемия (картина крови и костного мозга)

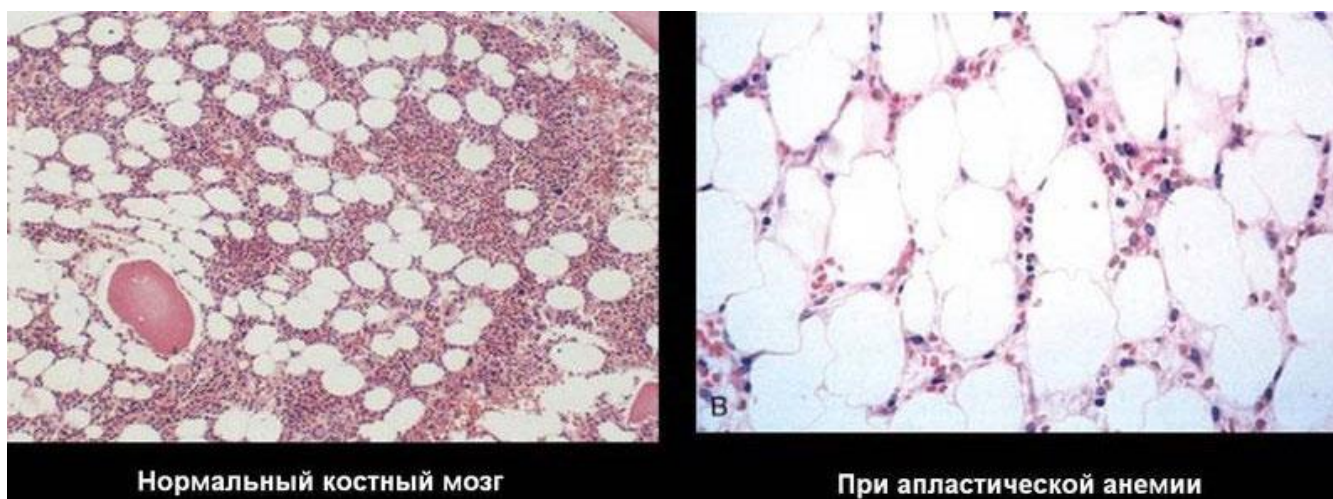


Рис. 8 Апластическая анемия (картина костного мозга)

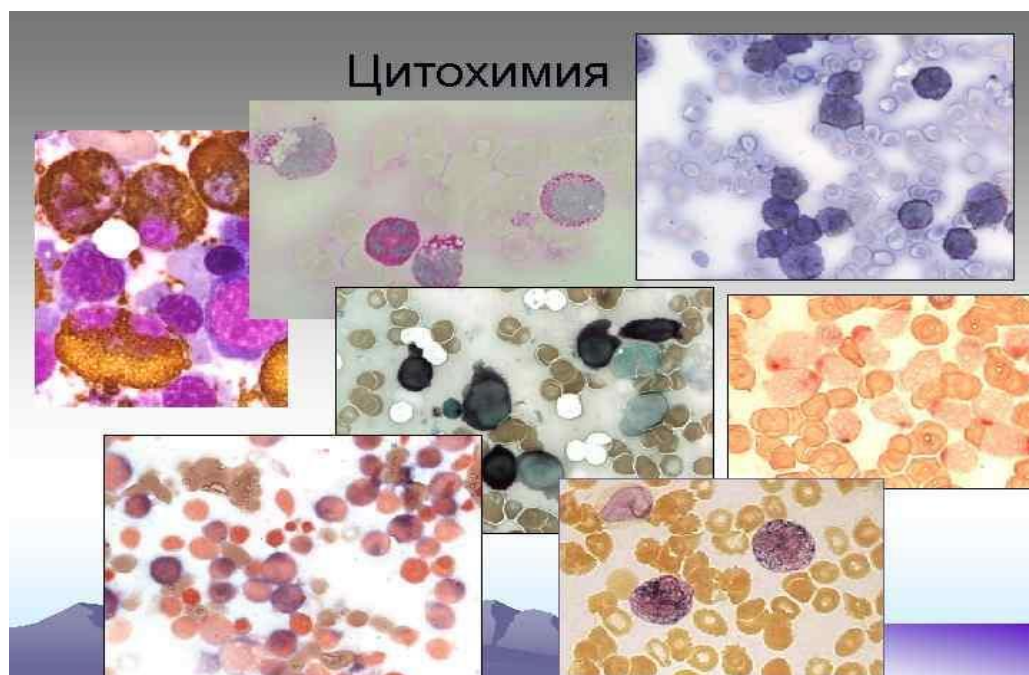


Рис. 9 Цитохимические реакции при острых лейкозах

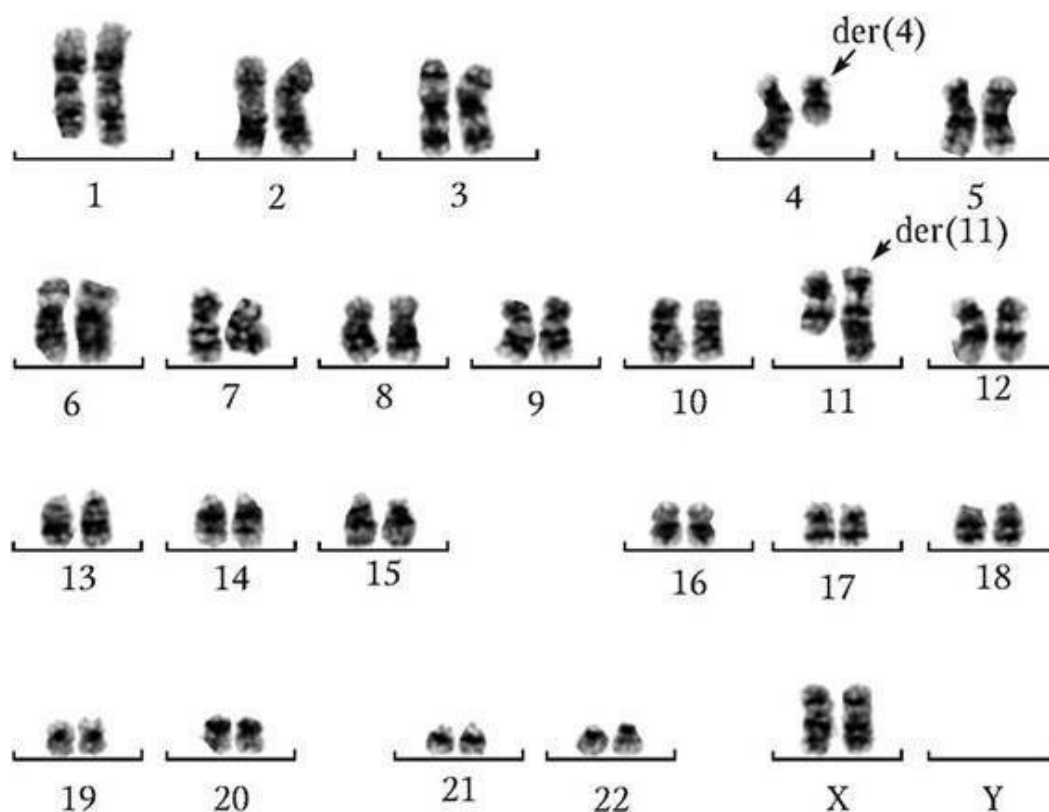


Рис. 10 Цитогенетические аномалии при ОЛ (делеция 4 пары и 11 пары хромосом)

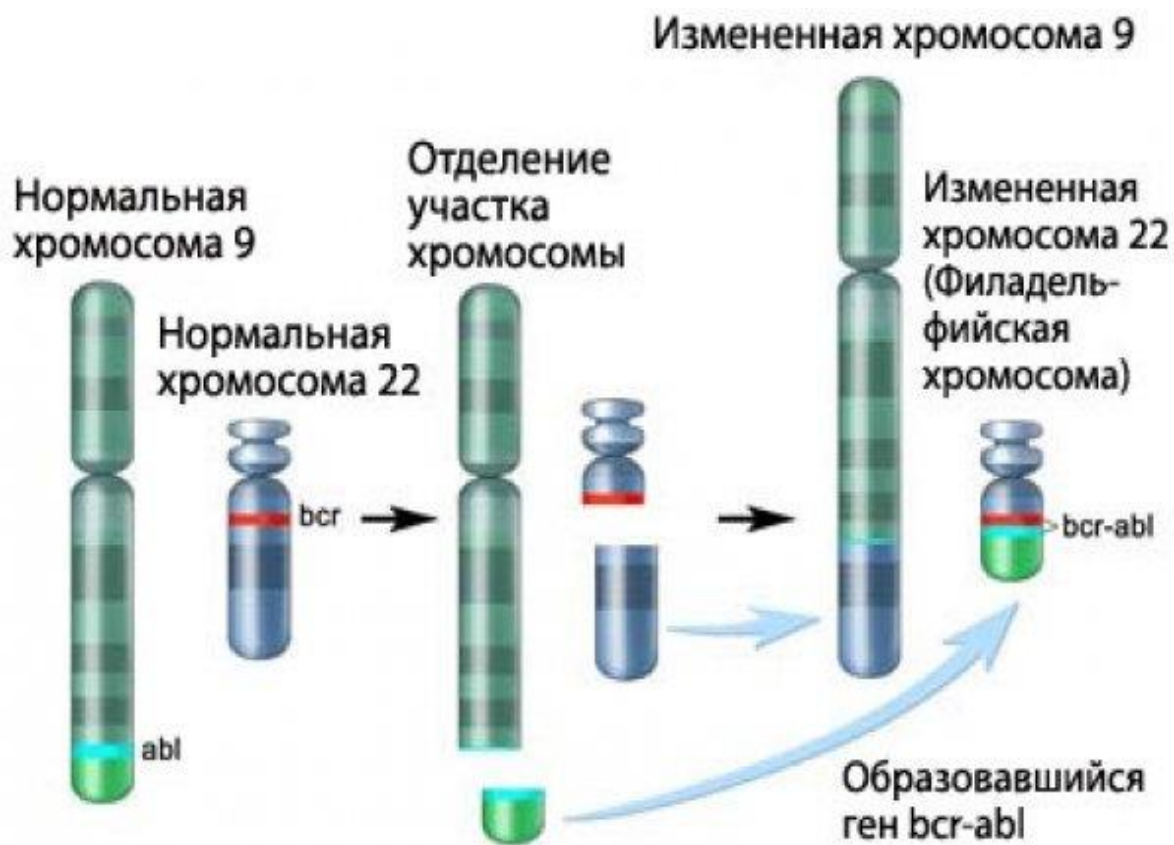


Рис. 11 Формирование филадельфийской хромосомы

Филадельфийская хромосома

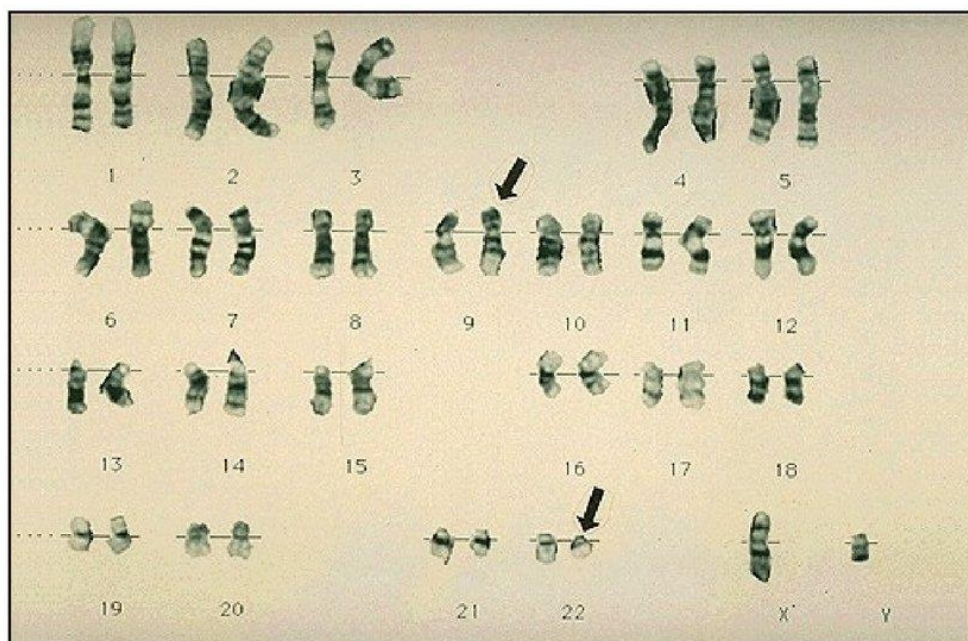


Рис. 12 Цитогенетический анализ (выявление Ph-хромосомы)

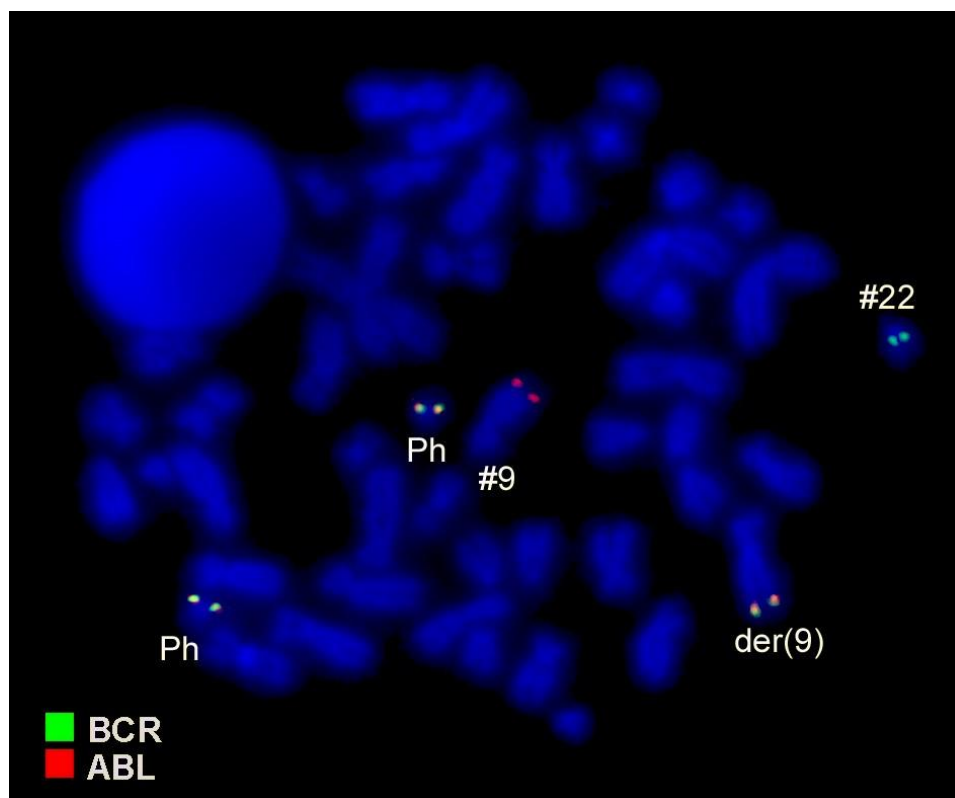


Рис. 13 FISH-исследование (выявление слитного онкогена BCR-ABL)

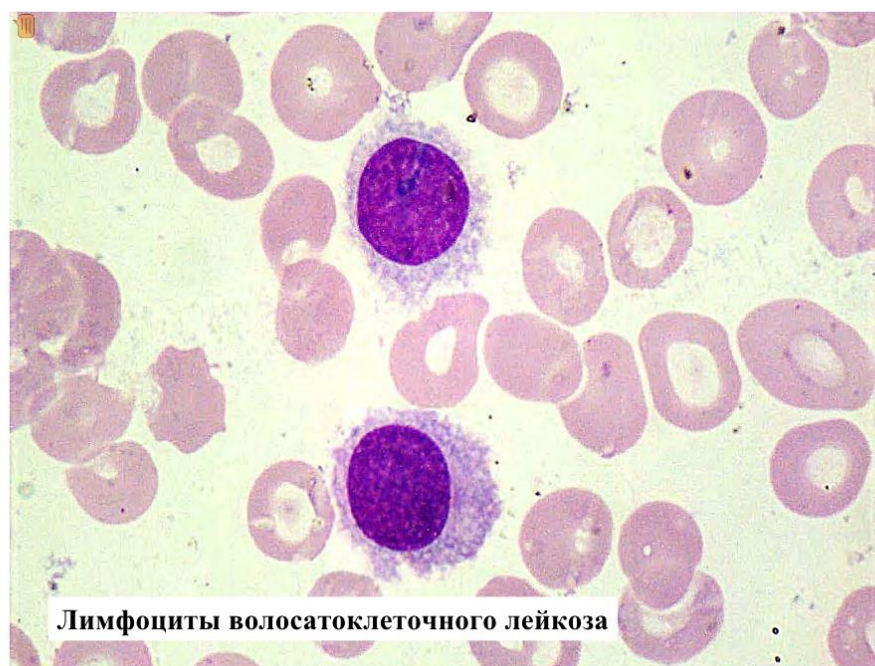


Рис. 14 Волосатоклеточный лейкоз

Электрофореграмма белков крови в норме (а) и при множественной миеломе (в и с)

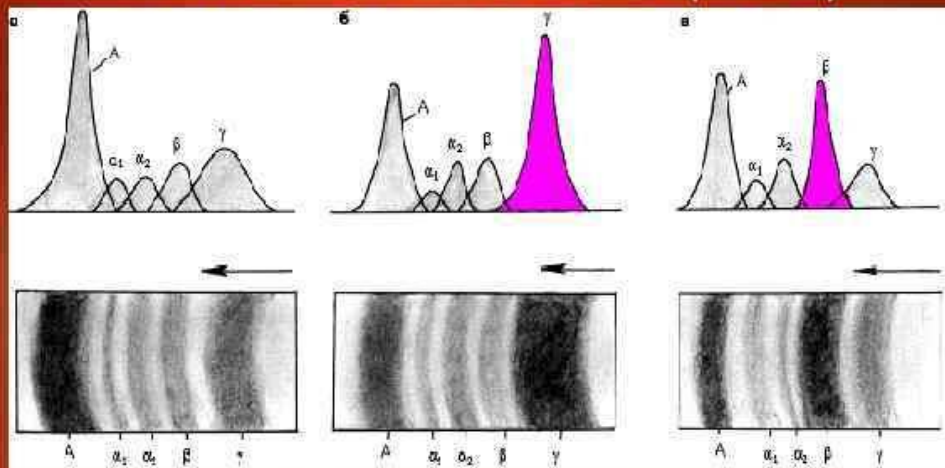


Рис. 15 Иммуноэлектрофорез белков сыворотки крови при множественной миеломе

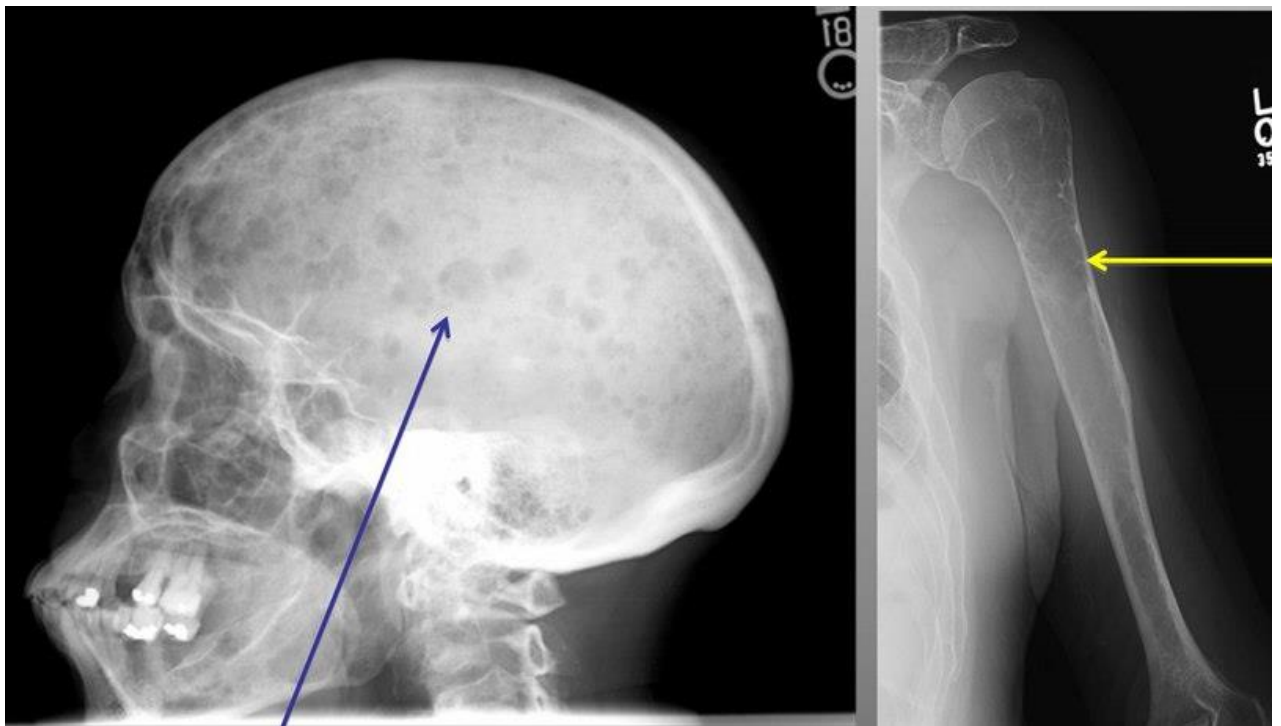


Рис. 16 Остеолитические очаги в костях при множественной миеломе

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ



Рис. 17 Основные механизмы развития тромбоцитопении

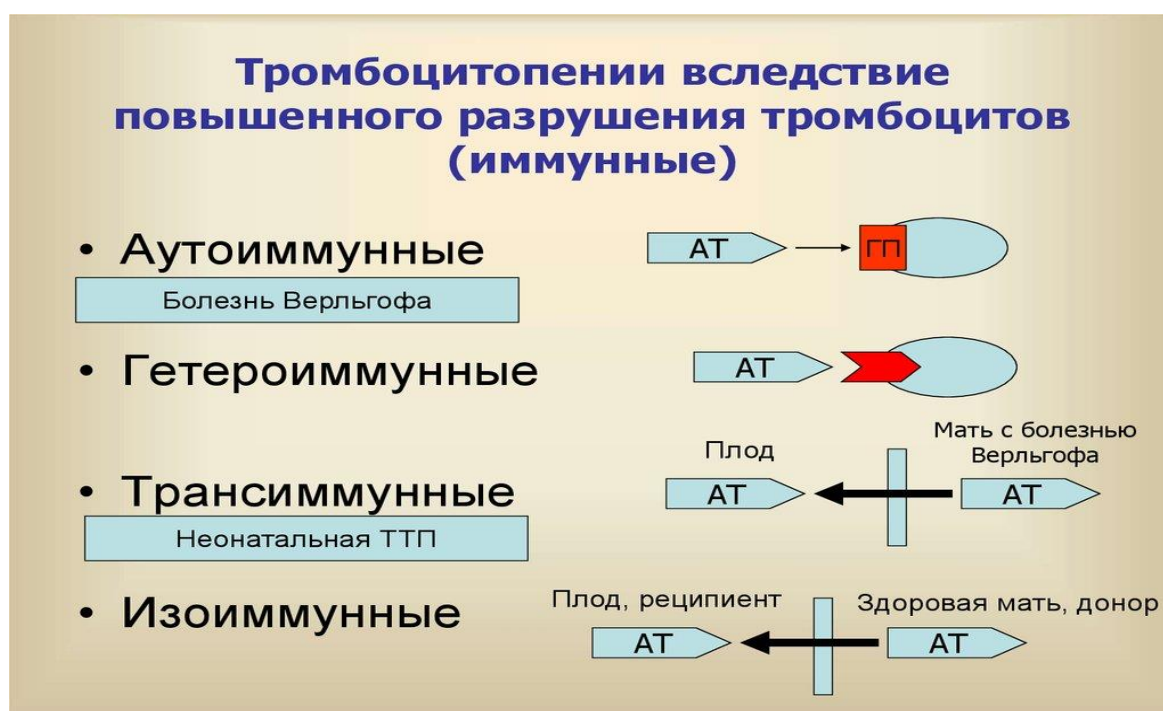


Рис. 18 Иммунные формы тромбоцитопении

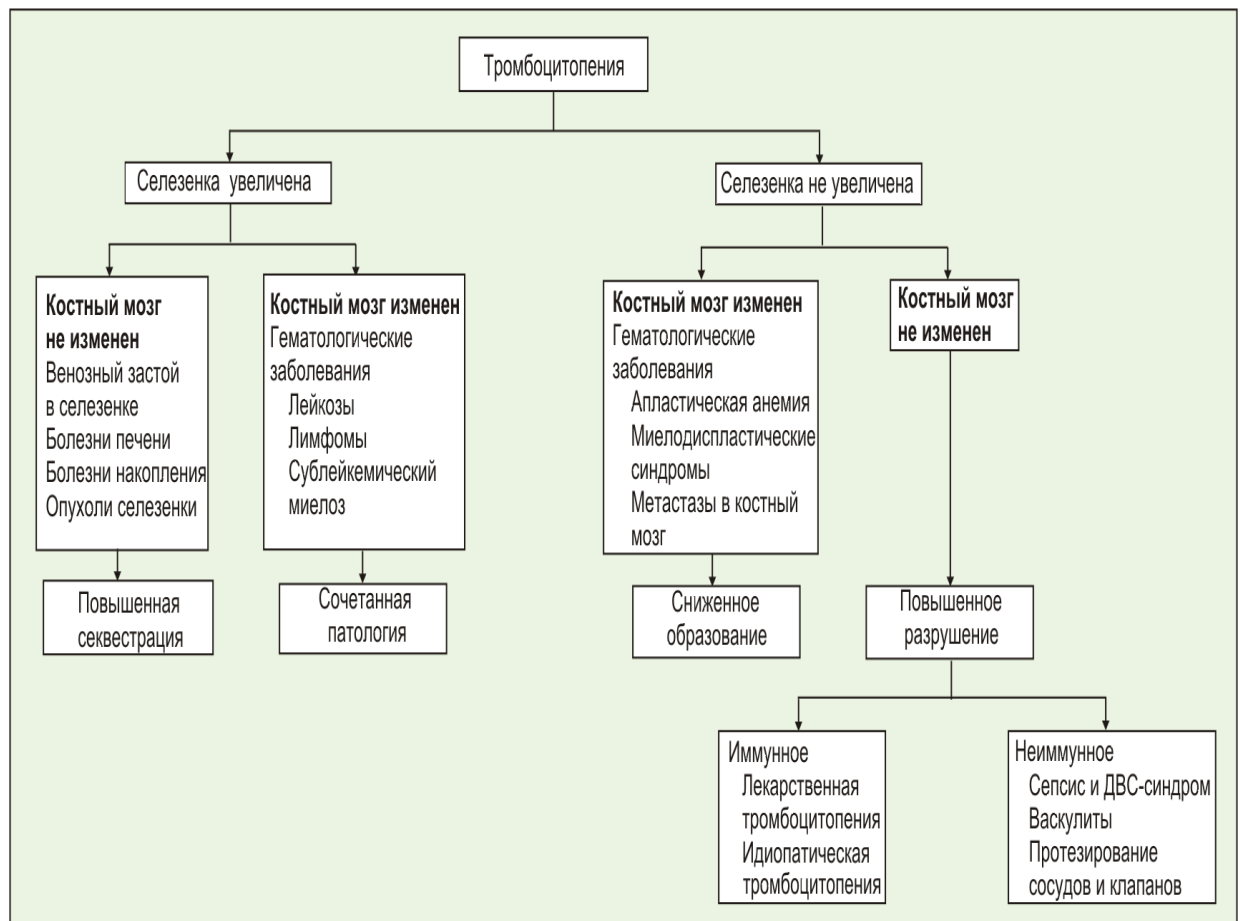


Рис. 19 Алгоритм диагностики при выявлении тромбоцитопении

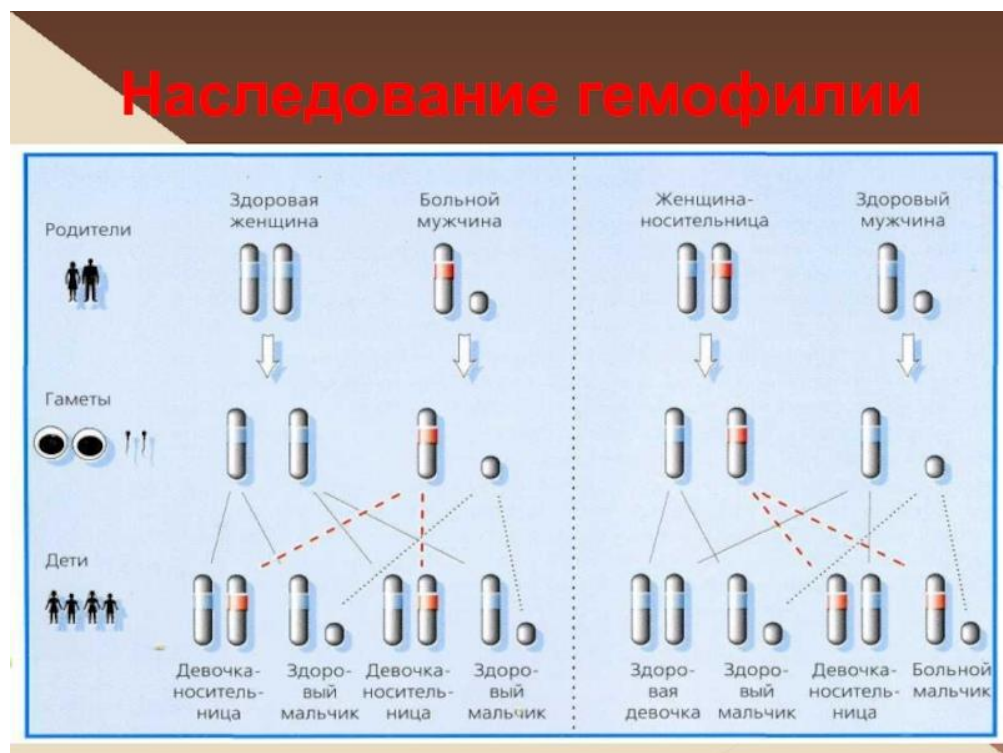


Рис. 20 Схема наследования гемофилии

Список литературы

Основная:

1. Дифференциальная диагностика внутренних болезней / под ред. В. В. Щёктова, А. И. Мартынова, А. А. Спасского. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 928 с.
2. Гематология / под ред. Рукавицына О. А. (Серия "Национальные руководства") - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 784 с.
3. Справочник врача-гематолога / А. А. Рукавицын, О. А. Рукавицын. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 208 с.
4. Внутренние болезни: учебник для студ. мед. вузов : рек. УМО по мед. и фармац. образованию России и Минздрав России : в 2 т. Т.1 / гл. ред.: А. И. Мартынов [и др.]; отв. ред. А. С. Галявич. - 2-е изд., испр. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 585с.
5. Внутренние болезни: учебник для студ. мед. вузов : рек. УМО по мед. и фармац. образованию России и Минздрав России : в 2 т. Т.2 / гл. ред.: А. И. Мартынов [и др.]; отв. ред. А. С. Галявич. - 2-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 1227 с.
6. Внутренние болезни: учеб. для студ. мед. вузов : рек. УМО по мед. и фармац. образованию вузов России : в 2 т. Т. 1 / гл. ред.: А. И. Мартынов [и др.] ; отв. ред. А. С. Галявич. - 3-е изд., испр. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 586 с.
7. Внутренние болезни: учеб. для студ. вузов : рек. УМО по мед. и фармац. образованию вузов России : в 2 т. Т.2 / гл. ред.: А. И. Мартынов [и др.] ; отв. ред. А. С. Галявич. - 3-е изд., испр. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 642 с.
8. Внутренние болезни: учеб. для студ. мед. вузов. - Изд. 5-е, перераб. и доп. - / В.И. Маколкин, С.И. Овчаренко. - М.: Медицина, 2005.-592 с.
9. Сторожаков Г. И. Поликлиническая терапия : учеб. для студ. мед. вузов. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 701 с.

Дополнительная:

- 1) Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник для использования в образовательных учреждениях, профессиональные образовательные программы высшего образования по направлениям подготовки специалитета по специальности 60301.65 "Фармация" по дисциплине "Клиническая фармакология (фармакотерапия)"/Министерство науки и высшего образования РФ ; под редакцией В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева, Е. В. Ших. - 4-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020 - 880 с.
- 2) Физиология и патология гемостаза : учеб. пособие для обучающихся по основным проф. образоват. прогр. высш. образования - подгот. кадров высш. квалификации по прогр. ординатуры по спец. "Терапия", "Педиатрия", "Гематология", "Трансфузиология" / под ред. Н. И. Стуклова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 112 с.

3) Диагностика и лечение заболеваний системы крови: учебное пособие / ФГБОУ ВПО "Мордов. гос. ун-т им. Н. П. Огарева" / Н.В. Куркина, Э.И. Полозова.- Саранск: [б. и.], 2012. - 63 с.

4) Рабочая программа по гематологии: учеб. пособие для студ. 4 курса мед. вузов /ФГБОУ ВПО "МГУ им. Н. П. Огарева"/. Куркина Н.В., Полозова Э.И., Назаркина М.Г. - Саранск: [Референт], 2015. - 79 с.

5) Заболевания системы крови: учебное пособие / ФГБОУ ВПО "Мордов. гос. ун-т им. Н. П. Огарева" / Куркина Н.В., Назаркина М.Г., Полозова Э.И. – Саранск: [Изд. Афанасьев В.С.], 2018.-84с.

6) Гематологические аспекты в стоматологии: учебное пособие / ФГБОУ ВПО "Мордов. гос. ун-т им. Н. П. Огарева" / Куркина Н.В., Чегодаева Л.В., Горшенина Е.И.– Саранск: [Изд. Афанасьев В.С.], 2018.-72с.

Дополнительная:

1. Бокарев И.Н. Геморрагический синдром.- М.: Практическая медицина, 2006.- 128с.

2. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. М.: Медицина; 2012.- 410 с.

5. Демин А.А., Смирнов В.В. Анемия: диагностический алгоритм. // Клин. Мед.-2003.-С.65-67.

6. Михайлова Е.А., Савченко В.Г., Устинова Е.Н. с соавт. Результаты программной терапии взрослых больных апластической анемией. Проблемы гематологии, 2003; №3.-С. 14-18.

7. Патология физиология крови./ Под ред. Д. Шиффмана. - СПб: Невский диалект, 2000.–446 с.

8. Программное лечение заболеваний системы крови/ под ред. В.Г. Савченко. – М.: Практика, 2012. – 1056с.

9. Руководство по гематологии: в 3 т. Под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и допол. М.: Ньюдиамед: 2003.- 854 с.

10. Масчан А.А., Румянцев А.Г., Ковалева Л.Г., Афанасьев Б.В., Поспелова Т.И., Зарицкий А.Ю. и др. Рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. Онкогематология, 2018.

Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В., Птушкин В.В., Грицаев С.В., Голенков А.К., Давыдкин И.Л., Поспелова Т.И., Иванова В.Л., Шатохин Ю.В., Данишян К.И., Савченко В.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых (редакция 2016 г.). – Гематология и трансфузиология, 2017; №62 (1). – С. 1-24.

Учебное издание

**КУРКИНА Надежда Викторовна
ЧЕГОДАЕВА Людмила Викторовна**

**Заболевания системы крови
(дифференциальная диагностика, принципы лечения): учебное пособие**

